

AF

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

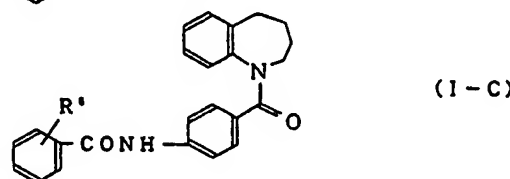
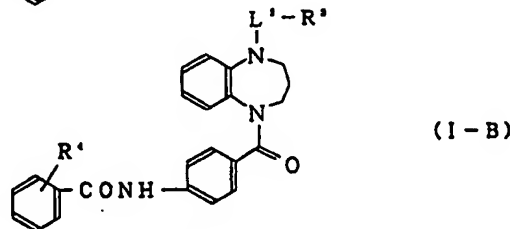
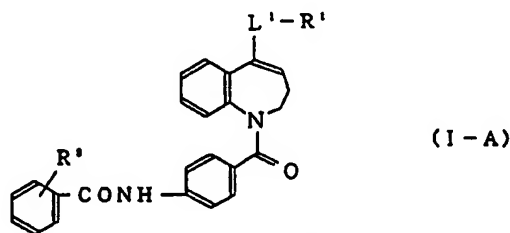


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 223/16, 243/12, 401/00, 403/00, 413/00, 417/00, A61K 31/55		A1	(11) 国際公開番号 WO 94/20473
			(43) 国際公開日 1994年9月15日(15.09.94)
(21) 国際出願番号 (22) 国際出願日 PCT/JP94/00391 1994年3月10日(10. 03. 94)		菊池和典 (KIKUCHI, Kazumi) [JP/JP] 〒116 東京都荒川区南千住七丁目23番2-203 Tokyo, (JP) 谷口伸明 (TANIGUCHI, Nobuaki) [JP/JP] 〒305 茨城県つくば市二の宮三丁目13番1 Ibaraki, (JP) 谷津雄之 (YATSU, Takeyuki) [JP/JP] 〒301 茨城県龍ヶ崎市平台二丁目11番7 Ibaraki, (JP) 柳沢 勲 (YANAGISAWA, Isao) [JP/JP] 〒177 東京都練馬区石神井台二丁目22番8号 Tokyo, (JP)	
(30) 優先権データ 特願平5/77705 1993年3月11日(11. 03. 93) JP 特願平5/100321 1993年4月2日(02. 04. 93) JP 特願平5/110957 1993年4月13日(13. 04. 93) JP 特願平5/110958 1993年4月13日(13. 04. 93) JP 特願平5/112293 1993年4月15日(15. 04. 93) JP 特願平6/16795 1994年2月10日(10. 02. 94) JP		(74) 代理人 弁理士 長井省三, 外 (NAGAI, Shozo et al.) 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 特許情報部内 Tokyo, (JP)	
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, GE, HU, JP, KR, KZ, LK, LV, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SK, UA, US, UZ, VN, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 松久 彰 (MATSUHIRA, Akira) [JP/JP] 〒305 茨城県つくば市並木三丁目17-12 コスモンティール 岡野D-202 Ibaraki, (JP) 田中昭弘 (TANAKA, Akihiro) [JP/JP] 〒300 茨城県土浦市水国1150-2 Ibaraki, (JP) 坂元健一郎 (SAKAMOTO, Ken-ichiro) [JP/JP] 〒305 茨城県つくば市二の宮二丁目5番9-232 Ibaraki, (JP) 松本祐三 (MATSUMOTO, Yuzo) [JP/JP] 〒302 茨城県取手市大字桑原9-6 Ibaraki, (JP)		添付公開書類 国際調査報告書	

(54) Title : COMPOUND WITH VASOPRESSIN ANTAGONISM

(54) 発明の名称 バソプレシン拮抗作用を有する化合物

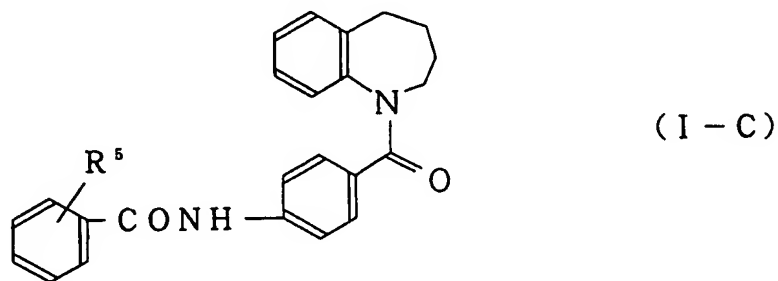
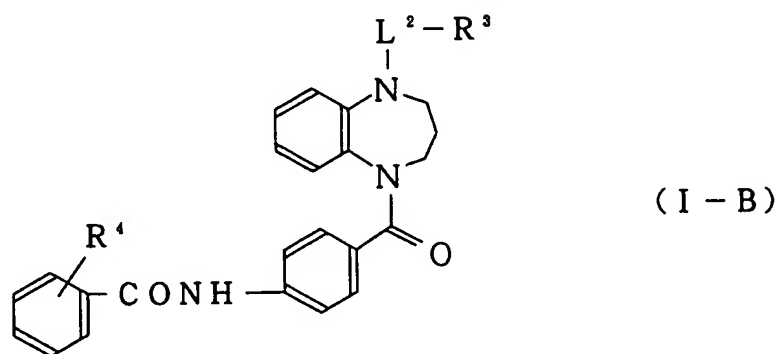
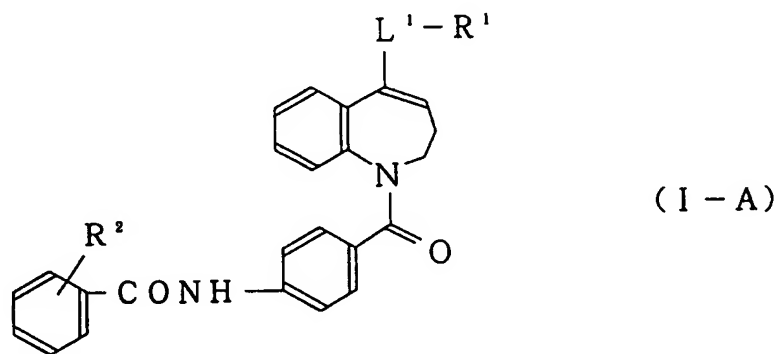


(57) Abstract

A dihydrobenzazepine derivative of general formula (I-A), a tetrahydrobenzodiazepine derivative of general formula (I-B) or a tetrahydrobenzazepine derivative of general formula (I-C), a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutical composition thereof, useful as an arginine vasopressin antagonist.

(57) 要約

アルギニンバソプレシン拮抗薬として有用な、下記一般式 (I-A) のジヒドロベンズアゼピン誘導体、一般式 (I-B) のテトラヒドロベンゾジアゼピン誘導体、若しくは一般式 (I-C) のテトラヒドロベンズアゼピン誘導体、又はその製薬学的に許容される塩、又はこれらの医薬組成物。



情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AM	アルメニア	CZ	チェッコ共和国	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド
AT	オーストリア	DE	ドイツ	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	ES	スペイン	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナ・ファソ	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SD	スーダン
BG	ブルガリア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BR	ブラジル	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BY	ベラルーシ	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
CA	カナダ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TD	チャド
CF	中央アフリカ共和国	GR	ギリシャ	ML	マリ	TG	トーゴ
CG	コンゴ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CH	スイス	IE	アイルランド	MR	モリタニア	TT	トリニダードトバゴ
CI	コート・ジボアール	IT	イタリア	MW	マラウイ	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	JP	日本	NE	ニジェール	US	米国
CN	中国	KE	ケニア	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン共和国
CS	チェコスロヴァキア	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	VN	ベトナム

## 明 細 書

## バソプレシン拮抗作用を有する化合物

## 5 技術分野

本発明は、アルギニンバソプレシン拮抗薬として有用な新規ジヒドロベンズアゼピン、テトラヒドロベンゾジアゼピン、テトラヒドロベンズアゼピン誘導体、その製薬学的に許容される塩、並びにこれらの化合物を有効成分とする医薬に関する。

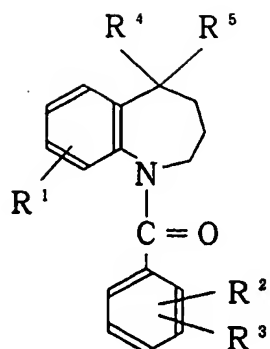
10

## 背景技術

アルギニンバソプレシン（AVP）は、視床下部一下垂体系にて生合成・分泌される9個のアミノ酸からなるペプチドである。従来、このアルギニンバソプレシン拮抗薬としては、ペプチドタイプの化合物と非ペプチドタイプの化合物が合成されてきた。ペプチドタイプの化合物としては例えば特開平2-32098号公報記載の化合物が知られている。一方、本発明ジヒドロベンズアゼピン誘導体に関連する非ペプチドタイプのバソプレシン拮抗薬としては、下記一般式で示される化合物を開示した欧州特許出願公開0514667号公報、特開平5-132466号公報に記載の2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン誘導体が知られている。

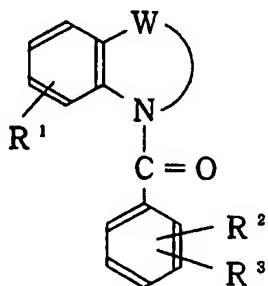
15

20



(上式中の各記号については、上記公開公報参照。)

また、本発明のテトラヒドロベンゾジアゼピン誘導体及びテトラヒドロベンズアゼピン誘導体に関連する非ペプチドタイプのバソプレシン拮抗薬としては、下記一般式で示される化合物を開示した国際公開 91/05549 号公報、特開平 3-173870 号公報に記載の 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン誘導体及び 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン誘導体が知られている。



(上式中の各記号については、上記公開公報参照。)

上記の如く、従来種々の研究がなされてはきたが、現在においてもなお、優れた新規アルギニンバソプレシン拮抗薬の創製は、医療上の重要な課題である。

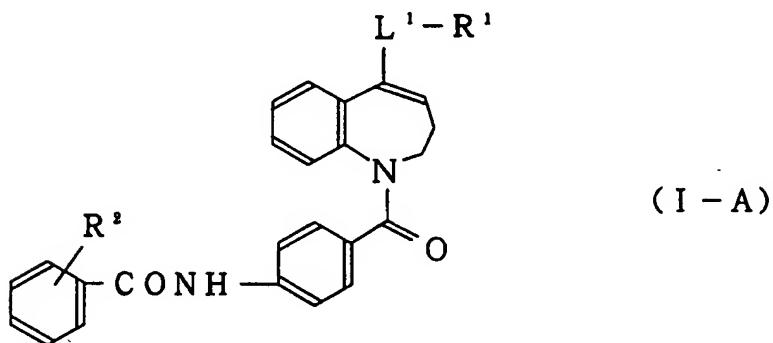


## 発明の開示

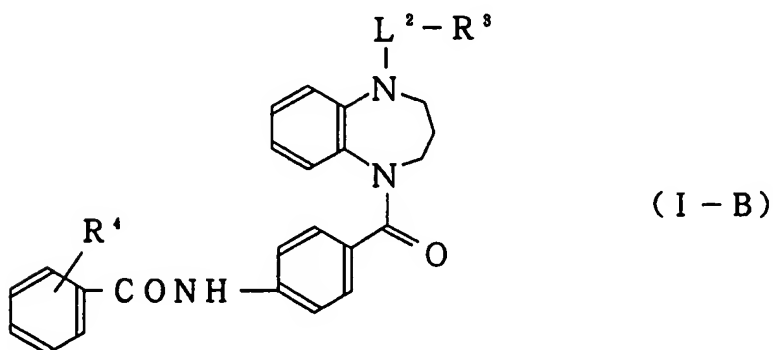
本発明者らは、アルギニンバソプレシン拮抗作用を有する化合物について鋭意研究した結果、下記一般式（I-A）で示されるジヒドロベンズアゼピン誘導体、一般式（I-B）で示されるテトラヒドロベンゾジアゼピン誘導体、及び一般式（I-C）で示されるテトラヒドロベンズアゼピン誘導体が優れたアルギニンバソプレシン拮抗作用を有することを知見して本発明を完成した。

すなわち本発明は、

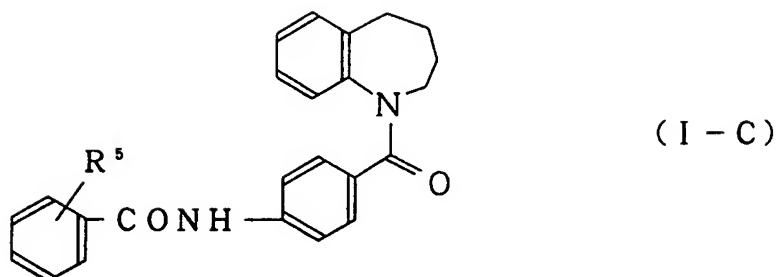
一般式（I-A）



で示されるジヒドロベンズアゼピン誘導体、一般式（I-B）



で示されるテトラヒドロベンゾジアゼピン誘導体、及び一般式（I-C）



で示されるテトラヒドロベンズアゼピン誘導体からなる群より選択された一の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

〔式中の記号は以下の意味を表す。〕

$R^1$  : カルボキシ基、又は式  $-\text{CON} \begin{matrix} R^6 \\ R^7 \end{matrix}$  若しくは  $-\text{CONA} \begin{matrix} R^8 \end{matrix}$  で示される基。

$R^6$  及び  $R^7$  : 同一又は異って、水素原子、又はピリジル基で置換されていてもよい低級アルキル基。

$-\text{NA}$  : 窒素原子を2個以上含んでもよく、酸素原子を含んでもよい、3乃至10員含窒素飽和複素環基。

$R^8$  : 水素原子又は低級アルキル基。

$L^1$  : 低級アルキレン基。

$R^2$  : 置換されていてもよいフェニル基。

$R^3$  : カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、式

$-\text{CON} \begin{matrix} R^9 \\ R^{10} \end{matrix}$ 、 $-\text{CONB} \begin{matrix} R^{11} \end{matrix}$ 、若しくは

$-\text{NB} \begin{matrix} R^{11} \end{matrix}$  で示される基、アミノ基、モノ若しくはジ

低級アルキルアミノ基、又は5乃至6員含窒素芳香族複素

環基。

$R^9$  及び  $R^{10}$  : 同一又は異って、水素原子、又は置換基としてアミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基若しくはピリジル基を有していてもよい低級アルキル基。

$-N\textcircled{B}$  : 窒素原子を2個以上含んでいてもよく、酸素原子を含んでいてもよい3乃至10員含窒素飽和複素環基。

$R^{11}$  : 水素原子、低級アルキル基、式  $-N\begin{matrix} R^9 \\ R^{10} \end{matrix}$  ( $R^9$  及び  $R^{10}$

は前記の意味を有する。) 若しくは  $-N\textcircled{B}$  で示される基、又はピリジル基。

$L^2$  : 低級アルキレン基。

$R^4$  : 置換基を有していてもよいフェニル基。

$R^5$  : 置換基を有していてもよい5乃至6員含窒素複素環基。]

に関する。

本発明化合物中一般式 (I-A) の化合物やその製薬学的に許容される塩は、7員環炭素原子に置換基を有するものの基本骨格を、ジヒドロベンズアゼピン構造とした点に化学構造上の特徴を有し、アルギニンバソプレシン  $V_1$  及び  $V_2$  受容体の双方に優れた拮抗活性を有するが、特に  $V_2$  受容体に対する拮抗作用が顕著に強力である点に薬理学上の特徴を有する。

また、一般式 (I-B) の化合物やその製薬学的に許容される塩は、5位でカルボン酸系 (特にカルボキシアミド系) やアミン系の基や環あるいは複素環と、低級アルキレン鎖を介して結合した2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン構造とした点に化学構造上の特徴を有し、アルギニンバソプレシン  $V_1$

受容体拮抗作用及びV<sub>2</sub>受容体拮抗作用が共に優れている点に薬理学上の特徴を有する。

さらに、一般式(I-C)の化合物やその製薬学的に許容される塩は、1位のベンゾイルアミノベンゾイル基にヘテロ環を導入した  
5 1-(ヘテロ環ベンゾイルアミノベンゾイル)-2, 3, 4, 5-  
テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン構造とした点に化学構造  
上の特徴を有し、アルギニンバソプレシンV<sub>1</sub>受容体に対し、選択  
的かつ強力な拮抗作用を有する点に薬理学上の特徴を有する。

本発明には、一般式(I-A), (I-B)及び(I-C)で示  
10 される化合物からなる群より選択された一の化合物又はその製薬学  
的に許容される塩と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組  
成物も包含される。

以下に、本発明化合物につき詳述する。

本明細書の一般式の定義において「低級」なる用語は、特に断ら  
15 ない限り、炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状の炭素鎖を意味  
する。





従って、「低級アルキル基」としては、具体的には例えばメチル  
基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチ  
ル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソ  
20 ペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチル  
ブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、ヘ  
キシル基、イソヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペ  
ンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1,  
2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメ  
25 チルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチ  
ル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-ト

リメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル-1-メチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基等が挙げられる。中でも、メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基などのC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル基、とりわけメチル基、エチル基、プロピル基などのC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル基が好適である。

L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup> が示す「低級アルキレン基」としては、メチレン基、エチレン基、メチルエチレン基、トリメチレン基、1-メチルエチレン基、2-メチルエチレン基、テトラメチレン基、1-メチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、3-メチルトリメチレン基、1-エチルエチレン基、2-エチルエチレン基、1, 2-ジメチルエチレン基、プロピルメチレン基、ペンタメチレン基、1-メチルテトラメチレン基、2-メチルテトラメチレン基、3-メチルテトラメチレン基、4-メチルテトラメチレン基、1-エチルトリメチレン基、2-エチルトリメチレン基、3-エチルトリメチレン基、1, 1-ジメチルトリメチレン基、2, 2-ジメチルトリメチレン基、3, 3-ジメチルトリメチレン基、ヘキサメチレン基、1-メチルペンタメチレン基、2-メチルペンタメチレン基、3-メチルペンタメチレン基、4-メチルペンタメチレン基、5-メチルペンタメチレン基、1, 1-ジメチルテトラメチレン基、4, 4-ジメチルテトラメチレン基等の炭素数が1乃至6個の直鎖又は分岐状のアルキレン基が挙げられ、中でもメチレン基、エチレン基、トリメチレン基などの炭素数1乃至3個のアルキレン基が好適である。

また、「モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基」は、アミノ基の一つ又は二つの水素原子が前記「低級アルキル基」で置換された基を意味する。具体的にはメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピ

- ルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、イソペンチルアミノ基等直鎖又は分岐状の低級アルキル基で置換されたモノアルキルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジイソプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、ジペンチルアミノ基、ジヘキシルアミノ基等直鎖又は分岐状の低級アルキル基でジ置換された対称型のジアルキルアミノ基、エチルメチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、エチルプロピルアミノ基、ブチルメチルアミノ基、ブチルエチルアミノ基、ブチルプロピルアミノ基等直鎖又は分岐状のアルキル基のうち相異なるアルキル基でジ置換された非対称型のジアルキルアミノ基等が挙げられ、中でもメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基など炭素数1乃至3個の低級アルキル基でモノ又はジ置換されたアミノ基が好ましい。
- 15 「低級アルコキシカルボニル基」としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基、*sec*-ブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、*tert*-ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等の(C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ)カルボニル基が挙げられ、中でも(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルコキシ)カルボニル基、とりわけ(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>アルコキシ)カルボニル基が好ましい。
- 20
- 25 R<sup>2</sup> やR<sup>4</sup> が示す「置換基を有していてもよいフェニル基」の置換基は特に限定されないが、それらの好ましい具体例としては低級

アルキル基（例えば  $\text{CH}_3$ 、 $\text{C}_2\text{H}_5$ ）、ニトロ基、アミノ基群〔アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基（例えば  $\text{NHCH}_3$ 、 $\text{NHC}_2\text{H}_5$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ）、モノ若しくはジアラルキルアミノ基〔例えば  $\text{NHCH}_2\text{Ph}$ 、 $\text{N}(\text{CH}_2\text{Ph})_2$ 〕、 $\text{N}$ -アラルキル- $\text{N}$ -低級アルキルアミノ基（例えば  $\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ph}$ 、 $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)\text{CH}_2\text{Ph}$ 〕、ハロゲン原子（例えば  $\text{F}$ 、 $\text{Cl}$ 、 $\text{Br}$ ）、水酸基群〔水酸基、メルカプト基、低級アルコキシ基（例えば  $\text{OCH}_3$ 、 $\text{OC}_2\text{H}_5$ ）、低級アルキルチオ基（例えば  $\text{SCH}_3$ 、 $\text{SC}_2\text{H}_5$ ）、シクロアルキル低級アルコキシ基（例えば  $\text{OCH}_2$ -、 $\text{OCH}_2$ -）、シクロアルキル低級アルキルチオ基（例えば  $\text{SCH}_2$ -）、 $\text{SCH}_2$ -）、アラルキルオキシ基（例えば  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ）、アラルキルチオ基（例えば  $\text{SCH}_2\text{Ph}$ 、 $\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ）、アリールオキシ基（例えば  $\text{OPh}$ ）、アリールチオ基（例えば  $\text{SPh}$ ）、アリールオキシ低級アルコキシ基（例えば  $\text{OCH}_2\text{OPh}$ ）、アリールオキシ低級アルキルチオ基（例えば  $\text{SCH}_2\text{OPh}$ ）、アリールチオ低級アルコキシ基（例えば  $\text{OCH}_2\text{SPh}$ ）、アリールチオ低級アルキルチオ基（例えば  $\text{SCH}_2\text{SPh}$ 〕、オキソ基群（オキソ基、チオキソ基）、カルボキシ基群〔カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基（例えば  $\text{COOCH}_3$ 、 $\text{COOC}_2\text{H}_5$ ）、アシル基（例えば  $\text{COCH}_3$ 、 $\text{COC}_2\text{H}_5$ 、 $\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ ）〕、シアノ基、カルバモイル基群〔カルバモイル基、モノ若しくはジ低級アルキルア

ミノカルボニル基（例えば  $\text{CONHCH}_3$ 、 $\text{CONHC}_2\text{H}_5$ 、 $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ）（なお、上記式中  $\text{Ph}$  はフェニル基を意味する）等が挙げられ、中でも低級アルキル基、ニトロ基、アミノ基が好ましい。特に置換基を有していてもよいフェニル基は、ベンズアニリド骨格のフェニル基の2位に置換されたものが好適である。

— $\text{N}^{\text{A}}$ — や — $\text{N}^{\text{B}}$ — が示す「窒素原子を2個以上含んでいても

よく、酸素原子を含んでいてもよい3乃至10員含窒素飽和複素環基」としては、アジリジニル基、アゼチジニル基、ジアゼチジニル基、ピロリジニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ヘキサヒドロトリアジニル基、ヘキサヒドロアゼピニル基、ヘキサヒドロジアゼピニル（ホモピペラジニル）基、アゾカニル基、オクタヒドロジアゾシニル基、オクタヒドロアゾニニル基、オクタヒドロジアゾニニル基、デカヒドロアゼシニル基、デカヒドロジアゼシニル基、ピペリジニルピペリジニル基などの窒素原子のみを有する単環又は二環以上の含窒素飽和複素環基、オキサゾリジニル基、モルホリニル基、ヘキサヒドロオキサゼピニル基などの窒素原子と酸素原子を含む含窒素飽和複素環基などが挙げられ、中でも窒素原子1乃至2個を含む単環5乃至7員含窒素飽和複素環基、窒素原子を1乃至2個含む二環式含窒素飽和ヘテロ環基や窒素原子1個及び酸素原子1個を有する5乃至6員含窒素複素環基、とりわけピロリジノ基、ピペリジノ基、4-ピペリジノピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、ヘキサヒドロジアゼピニル基が好ましい。

なお、これらの各基は更に夫々任意の位置に、前記「置換基を有



していてもよいフェニル基」の置換基の具体例として例示した置換基を1乃至複数個有していてもよい。

5  $R^3$  の「5乃至6員含窒素芳香族複素環基」としては、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基などの窒素原子を1乃至4個有する芳香族性の5乃至6員含窒素複素環基が挙げられ、中でも窒素原子を1乃至2個有する5乃至6員含窒素芳香族複素環基、とりわけピリジル基やイミダゾリル基が好適である。

10 なお、これらの各基もまた、さらに置換基を有していてもよく、前記「置換基を有していてもよいフェニル基」の置換基の具体例として例示した置換基を1乃至複数個有していてもよい。

$R^5$  の「置換基を有していてもよい5乃至6員含窒素複素環基」の5乃至6員含窒素複素環基としては、ピロリル基、ピローリニル基、ピロリジニル基、ピラゾリル基、ピラゾリニル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリル基、イミダゾリニル基、イミダゾリジニル基、トリアゾリル基、ジヒドロトリアゾリル基、テトラヒドロトリアゾリル基、テトラゾリル基、ジヒドロテトラゾリル基、テトラヒドロテトラゾリル基、ピリジル基、ジヒドロピリジル基、ピペリジニル基、ピリミジニル基、ジヒドロピリミジニル基、テトラヒドロピリミジニル基、ピラジニル基、ピペラジニル基、トリアゾリル基などの窒素原子を1乃至4個含有する飽和、不飽和の5乃至6員含窒素複素環基、オキサゾリル基、チアゾリル基、オキサゾリニル基、チアゾリニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリジニル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、ジヒドロオキサジアゾリル基、ジヒドロチアジアゾリル基、テトラヒドロオキサジアゾリル基、テト

15

20

25

ラヒドロチアジアゾリル基、モルホリニル基、チアモルホリニル基などの窒素原子と、酸素原子又は硫黄原子を含有する飽和、不飽和の5乃至6員含窒素複素環基が挙げられ、中でも窒素原子を2個以上含んでいてもよく、酸素原子を含んでいてもよい5乃至6員含窒素飽和複素環基や5乃至6員含窒素芳香族複素環基が好ましく、とりわけピロリジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピリジル基が特に好適である。

この「5乃至6員含窒素複素環基」が有していてもよい置換基としては、前記「置換基を有していてもよいフェニル」の置換基の具体例として例示した置換基が挙げられ、この置換基を1乃至複数個有していてもよい。

一般式(I-A)、(I-B)及び(I-C)で示される本発明化合物は、塩を形成する場合がある。本発明にはその製薬学的に許容される塩が含まれ、かかる塩としては塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸など鉱酸を含む無機酸や、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、グルタミン酸、アスパラギン酸、炭酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸などの有機酸との酸付加塩、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属、マグネシウム、カルシウムなどのアルカリ土類金属、アルミニウム等の三価の金属などの無機塩基やメチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、リジン、オルニチン、イミダゾールなどの有機塩基との塩やアンモニウム塩が挙げられる。

本発明化合物(I-A)、(I-B)及び(I-C)は、置換基

の種類によっては不斉炭素を含む場合があり、かかる化合物には光学異性体が存在する。また本発明化合物（I-A）には幾何異性体が存在する。本発明には各異性体の単離されたもの及びこれらの混合物が含まれる。

さらに、本発明化合物は、水和物、各種溶媒和物及び結晶多形の物質として単離される場合もあり、本発明にはこれらの物質も含まれる。

本発明化合物中、特に優れた化合物（I-A）としては、 $R^1$  が

式  $-\text{CON} \begin{matrix} \text{R}^6 \\ \text{R}^7 \end{matrix}$  で示される基である化合物、中でも  $R^1$  が式

$-\text{CON} \begin{matrix} \text{R}^6 \\ \text{R}^7 \end{matrix}$  で示される基で、かつ  $R^2$  が2位に結合した置換基

を有していてもよいフェニル基である化合物が挙げられ、とりわけ至適な化合物としては以下のものが例示される。

4' - { [ 5 - (N-メチルカルバモイルメチル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル] カルボニル } - 2-フェニルベンズアニリド。

本発明化合物中、特に優れた化合物（I-B）としては、 $R^3$  が

式  $-\text{CON} \begin{matrix} \text{R}^9 \\ \text{R}^{10} \end{matrix}$ 、 $-\text{CONB} \begin{matrix} \text{R}^{11} \end{matrix}$ 、若しくは  $-\text{NB} \begin{matrix} \text{R}^{11} \end{matrix}$

で示される基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、又は5乃至6員含窒素芳香族複素環基である化合物、中でも  $R^3$  が

式  $-\text{CONB} \begin{matrix} \text{R}^{11} \end{matrix}$  若しくは  $-\text{NB} \begin{matrix} \text{R}^{11} \end{matrix}$  で示される基、ジ低級

アルキルアミノ基、又は5乃至6員含窒素芳香族複素環基で、かつ  $R^4$  が2位に結合した置換基を有していてもよいフェニル基である

化合物が挙げられ、とりわけ至適な化合物としては以下のものが例示される。

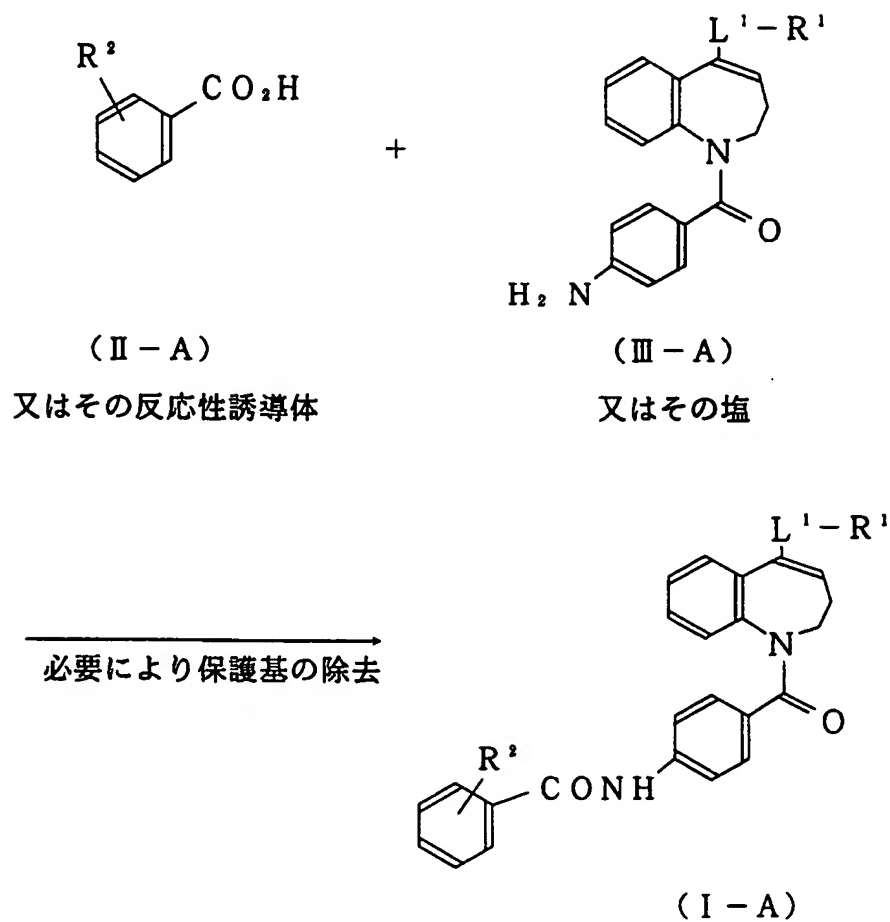
- 5 (1) 2-フェニル-4'-[[5-(3-ピリジルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル]カルボニル]ベンズアニリド又はその製薬学的に許容される塩。
- 10 (2) 4'-[[5-[2-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-フェニルベンズアニリド又はその製薬学的に許容される塩。
- (3) 4'-[[5-[2-(4-メチルヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピン-1-イル)エチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-フェニルベンズアニリド又はその製薬学的に許容される塩。
- 15 (4) 4'-[[5-[(4-メチルヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピン-1-イル)カルボニルメチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-フェニルベンズアニリド又はその製薬学的に許容される塩。
- 20 本発明化合物中、特に優れた化合物(I-C)としては、R<sup>5</sup>が置換基を有していてもよいモルホリニル基、ピロリル基又はイミダゾリル基である化合物、中でも低級アルキル基で置換されたピロリル基又はイミダゾリル基である化合物が挙げられ、とりわけ至適な化合物としては以下のものが例示される。
- 25 2-(2-メチル-1H-1-イミダゾリル)-4'-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)

カルボニル] ベンズアニリド又はその製薬学的に許容される塩。

(製造法)

本発明化合物は種々の方法により合成することができる。以下にその代表的製法を例示する。

製法 1 - A



(式中  $\text{R}^1$  ,  $\text{R}^2$  及び  $\text{L}^1$  は前記の意味を有する。)

本製造法は、一般式 (II-A) で示されるカルボン酸又はその反応性誘導体と、一般式 (III-A) で示されるアミノ化合物又はその塩とを常法によりアミド化し、保護基を有するときは保護基を除去

することにより、本発明化合物（I-A）を製造する方法である。

化合物（II-A）の反応性誘導体としては、メチルエステル、エチルエステル、イソブチルエステル、tert-ブチルエステルなどの通常のエステル；酸クロライド、酸ブロマイドの如き酸ハライド；酸アジド；p-ニトロフェノールなどのフェノール系化合物や1-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどのN-ヒドロキシルアミン系化合物等と反応させて得られる活性エステル；対称型酸無水物；アルキル炭酸ハライドなどのハロカルボン酸アルキルエステルやピバロイルハライドなどと反応させて得られる有機酸系混合酸無水物や塩化ジフェニルホスホリル、N-メチルモルホリンとを反応させて得られるリン酸系の混合酸無水物などの混合酸無水物；が挙げられる。

また、化合物（II-A）を遊離酸で反応させるとき、あるいは活性エステルを単離せずに反応させるときなど、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルアミド、ジエチルホスホリルシアニドや1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩などの縮合剤を使用するのが好適である。

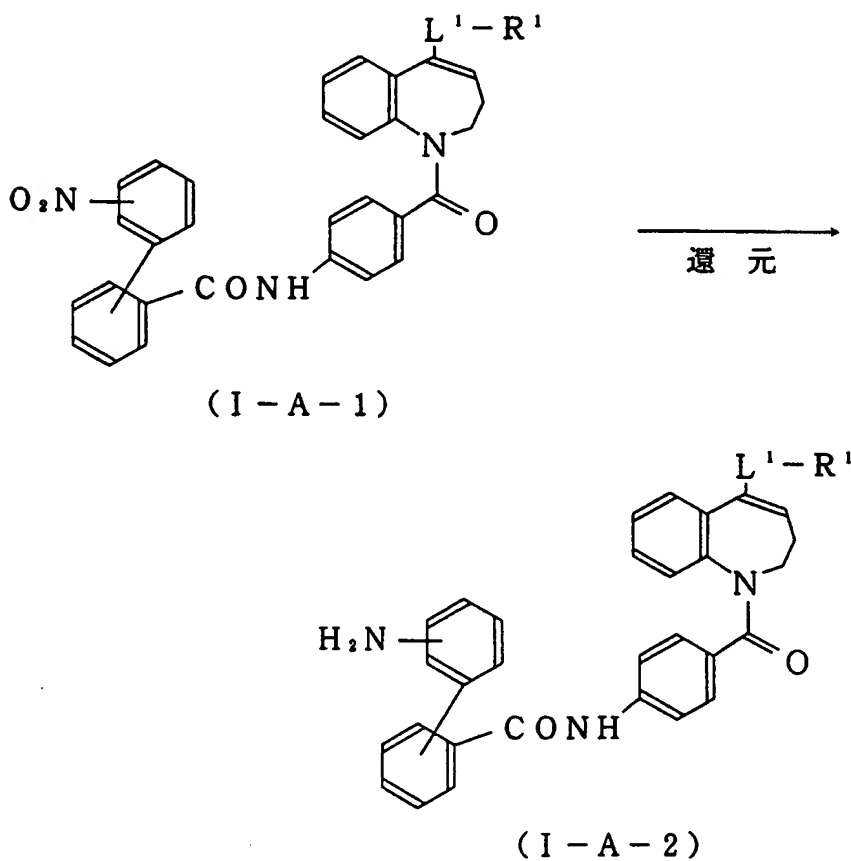
特に、本発明においては酸クロライド法、活性エステル化剤と縮合剤との共存下に反応させる方法や通常のエステルをアミン処理する方法が、簡便容易に本発明化合物としうるので有利である。

反応は使用する反応性誘導体や縮合剤などによっても異なるが、通常ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチル等のエステル類、N,N-ジメチルホルムアミドやジメチルスルホ

キシド等の反応に不活性な有機溶媒中、反応性誘導体によっては冷却下、冷却下乃至室温下、あるいは室温乃至加熱下に行われる。

なお、反応に際して、化合物(II-A)を過剰に用いたり、N-メチルモルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、ピコリン、ルチジンなどの塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。ピリジンは溶媒とすることもできる。

#### 製法2-A



(上式中、R¹ 及び L¹ は前記と同様の意味を有する。)

本製法は、ニトロ基を有する本発明化合物（I-A-1）を還元することにより、アミノ基を有する本発明化合物（I-A-2）を製造する方法である。

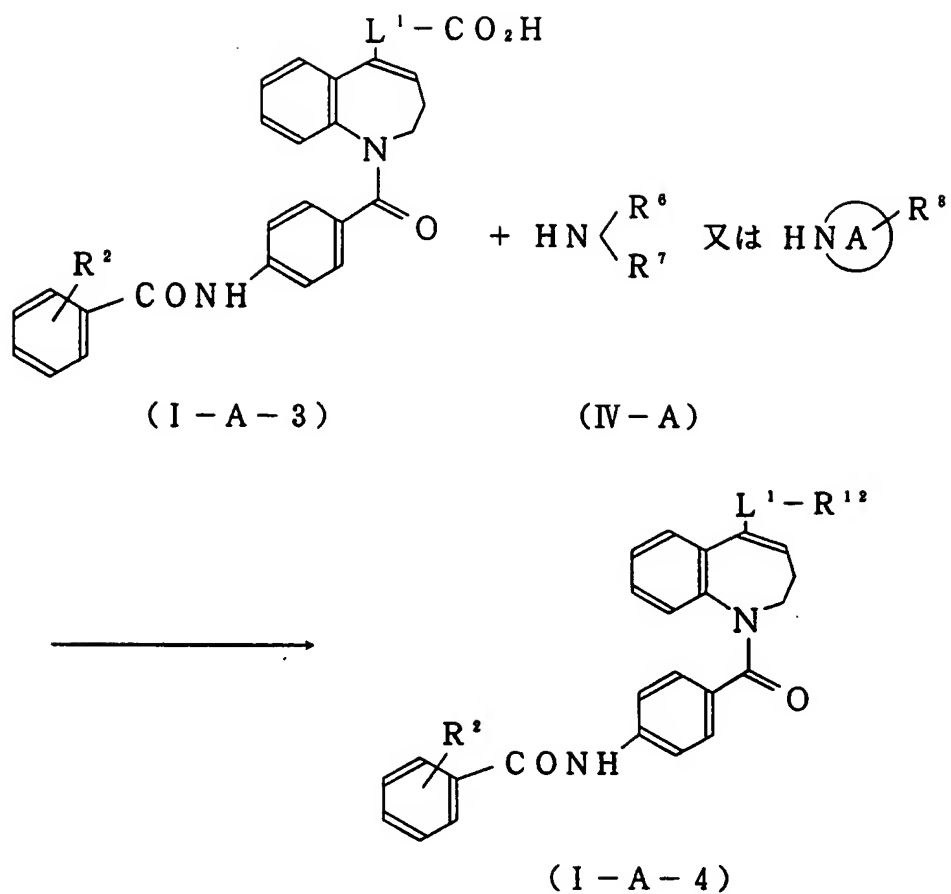
還元処理は、メタノール、エタノールなどのアルコール類や、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、酢酸、  
5 N、N-ジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒中、パラジウム炭素、ラネーニッケルなどを触媒とする接触還元で行うか、あるいは塩化第二すず、塩化亜鉛等の金属試薬を酢酸エチル、酢酸プロピルなどのエステル類、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、酢酸、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒中、氷冷乃至還流条件下で行われる。  
10

また、すず、亜塩、鉄などの金属と塩酸などの鉱酸を水、アルコールなどの反応に不活性な溶媒中、氷冷ないし還流温度条件下で行われる。  
15

また、ハイドロサルファイトナトリウムなどの還元剤を水、あるいは水とアルコール、水とジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒の溶液中、氷冷乃至100℃の温度条件下で行うこともできる。



### 製法 3 - A



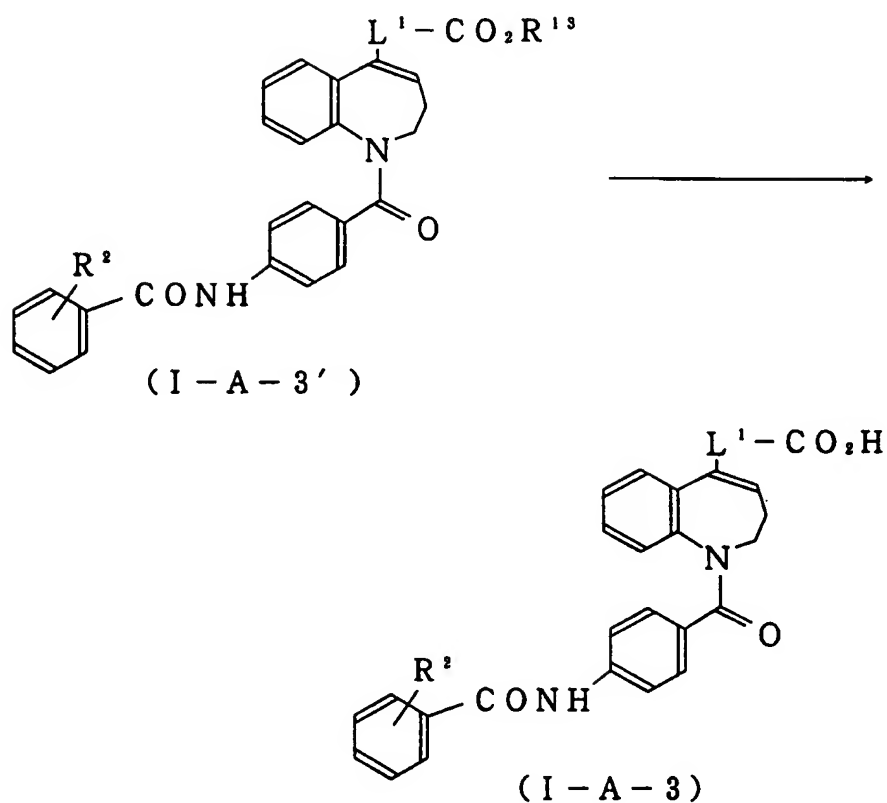
〔上式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $L^1$  及び  $\text{—NA}$  は前記と同様の意味を有し、 $R^{12}$  は式  $\text{—CON} \begin{matrix} R^6 \\ R^7 \end{matrix}$  又は  $\text{—CONA} \begin{matrix} R^8 \end{matrix}$  (式中  $R^6$ 、 $R^7$ 、 $R^8$  及び  $\text{—NA}$  は前記の意味を有する) で示される基を意味する。〕

本製法は、本発明化合物（I-A-3）と、アミノ化合物（IV-A）とを反応させ、アミド化し、化合物（I-A-4）を得る方法

である。

本製法は、前記第1製法とほぼ同様にして行うことが可能である。

製法4-A



(上式中、 $R^2$  及び  $L^1$  は前記と同様の意味を有し、 $R^{13}$  はエステル形成基を意味する。)

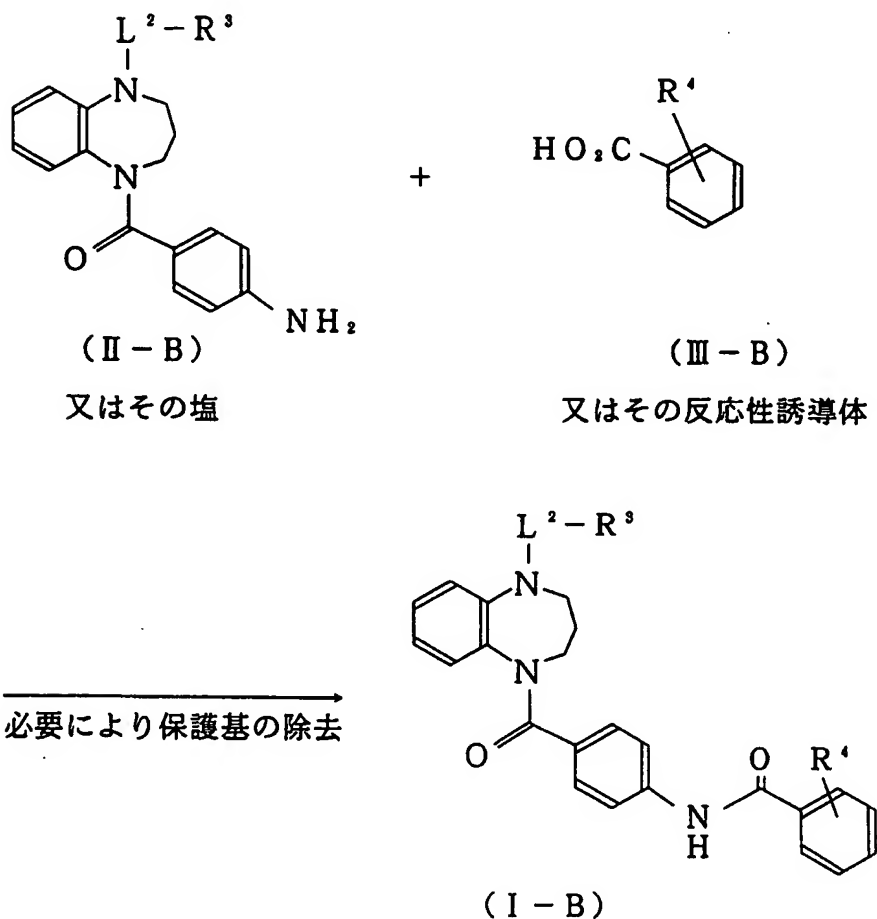
一般式 (I-A-3) で示される遊離カルボン酸化合物は対応するエステル化合物 (I-A-3') のエステル加水分解によって容易に製造することができる。

ここに、 $R^{13}$  が示すエステル形成基は、この加水分解を受けて対応するカルボン酸に変換しうるエステル形成基であれば特に限定されないが、メチル基、エチル基、ブチル基、tert-ブチル基、

ベンジル基などが一般的である。

この反応においては、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム等の塩基又はトリフルオロ酢酸、塩酸等の酸の存在下に加水分解する常法が適用でき、室温乃至100℃の温度条件下に行うことが好適である。

#### 製法1-B



(式中 $R^3$ 、 $R^4$ 及び $L^2$ は前記の意味を有する。)

本製造法は、一般式(III-B)で示されるカルボン酸又はその反応性誘導体と、一般式(II-B)で示されるアミノ化合物又はその

塩とを常法によりアミド化し、保護基を有するときは保護基を除去することにより、本発明化合物（I-B）を製造する方法である。

化合物（III-B）の反応性誘導体としては、メチルエステル、エチルエステル、イソブチルエステル、tert-ブチルエステルなどの通常のエステル；酸クロライド、酸ブロマイドの如き酸ハライド；酸アジド；p-ニトロフェノールなどのフェノール系化合物や1-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどのN-ヒドロキシルアミン系化合物等と反応させて得られる活性エステル；対称型酸無水物；アルキル炭酸ハライドなどのハロカルボン酸アルキルエステルやピバロイルハライドなどと反応させて得られる有機酸系混合酸無水物や塩化ジフェニルホスホリル、N-メチルモルホリンとを反応させて得られるリン酸系の混合酸無水物などの混合酸無水物；が挙げられる。

また、化合物（III-B）を遊離酸で反応させるとき、あるいは活性エステルを単離せずに反応させるときなど、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルアミド、ジエチルホスホリルシアニドや1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩などの縮合剤を使用するのが好適である。

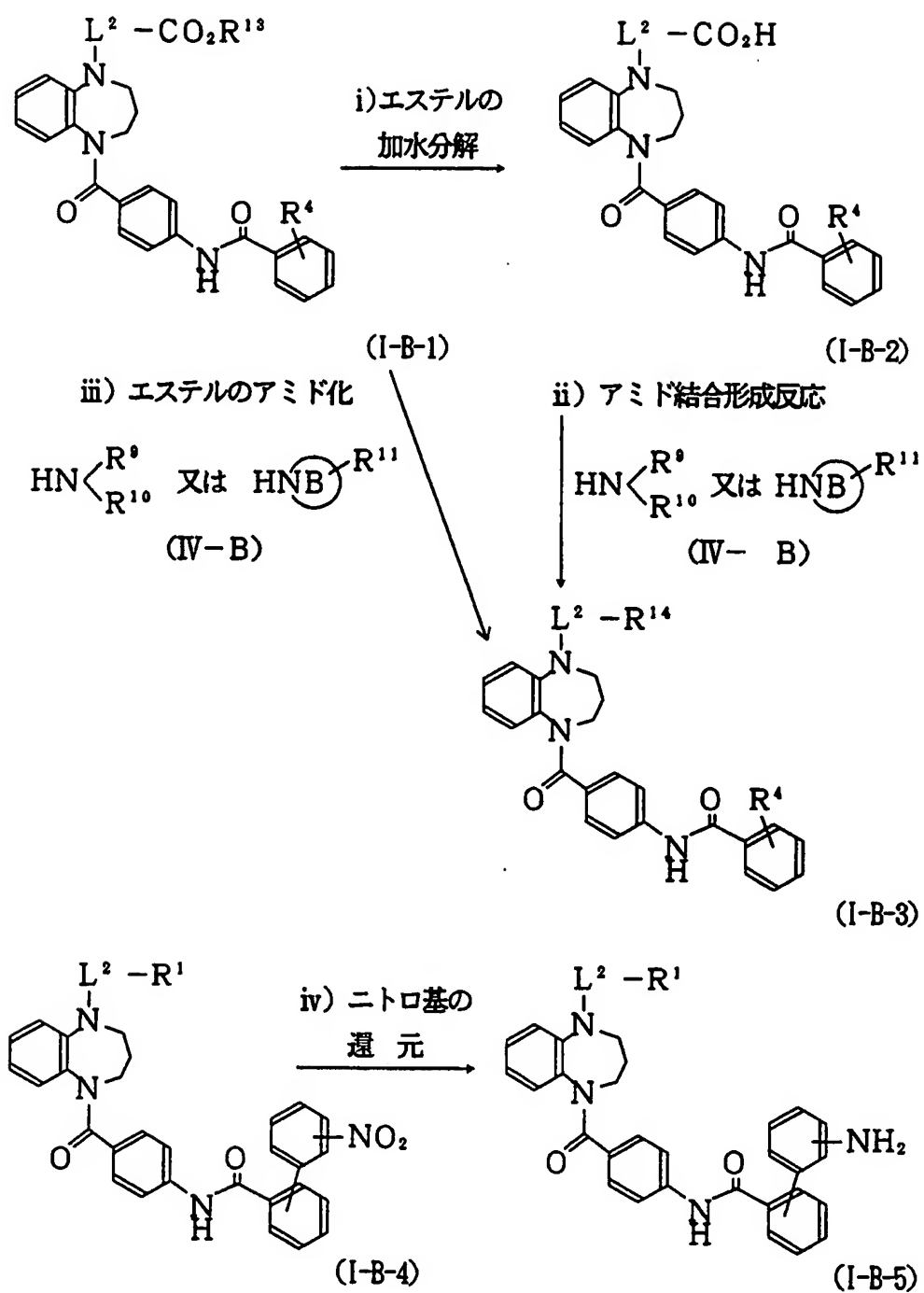
特に、本発明においては酸クロライド法、活性エステル化剤と縮合剤との共存下に反応させる方法や通常のエステルをアミン処理する方法が、簡便容易に本発明化合物としうるので有利である。

反応は使用する反応性誘導体や縮合剤などによっても異なるが、通常ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチル

等のエステル類、N，N－ジメチルホルムアミドやジメチルスルホキシド等の反応に不活性な有機溶媒中、反応性誘導体によっては冷却下，冷却下乃至室温下，あるいは室温乃至加熱下に行われる。

- 5      なお，反応に際して，化合物（Ⅲ－B）を過剰に用いたり，N－メチルモルホリン，トリメチルアミン，トリエチルアミン，N，N－ジメチルアニリン，ピリジン，4－（N，N－ジメチルアミノ）ピリジン，ピコリン，ルチジンなどの塩基の存在下に反応させるのが，反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。ピリジンは溶媒とすることもできる。

## 製法 2 - B (本発明化合物間の変換)



[上式中、 $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $L^2$  及び  $\text{NB}$  は前記と同様の意味を有し、 $R^{13}$  はエステル形成基を、 $R^{14}$  は式  $-\text{CON} \begin{smallmatrix} R^9 \\ R^{10} \end{smallmatrix}$  又は  $-\text{CONB} \begin{smallmatrix} R^{11} \end{smallmatrix}$  (式中、 $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  及び  $\text{NB}$  は前記の意味を有する。)で示される基を夫々意味する。]

本発明化合物は、上式に示した各変換反応により製造することも可能である。以下に個々の反応につき説明する。

i) エステルの加水分解反応；

一般式 (I-B-2) で示される遊離カルボン酸化合物は対応するエステル化合物 (I-B-1) のエステル加水分解によって容易に製造することができる。

この反応においては、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム等の塩基又はトリフルオロ酢酸、塩酸等の酸の存在下に加水分解する常法が適用でき、室温乃至 100℃ の温度条件下に行うことが好適である。

ii) アミド結合形成反応；

本製法は、カルボン酸誘導体である本発明化合物 (I-B-2) と、アミノ化合物 (IV-B) とを反応させ、アミド化し、化合物 (I-B-3) を得る方法である。

本製法は、前記第 1 製法とほぼ同様にして行うことが可能である。

iii) エステルのアミド化反応

本製造法は一般式 (I-B-1) で示されるカルボン酸エステル誘導体と一般式 (IV-B) で示されるアミン体とを常法によりアミ

ド化し、保護基を有するときは保護基を除去することにより、本発明化合物（I-B-3）を製造する方法である。

化合物（I-B-1）のカルボン酸エステル体としては、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、n-ブチルエステル、  
5 ベンジルエステルなどの一級アルコールとのエステルが良く、特にエチルエステルが好ましい。

反応は溶媒を用いなくてもよいが、通常水、アルコール類、グリコール類、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、室温乃至加熱下に行われる。

10 また、アミン体が気体あるいは低沸点の場合は封管中加熱下に行なうのが好ましい。

なお、本反応に触媒としてナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等を用いるとより円滑に反応を進行させることができる。

#### iv) ニトロ基の還元反応

15 本製法は、ニトロ基を有する本発明化合物（I-B-4）を還元することにより、アミノ基を有する本発明化合物（I-B-5）を製造する方法である。

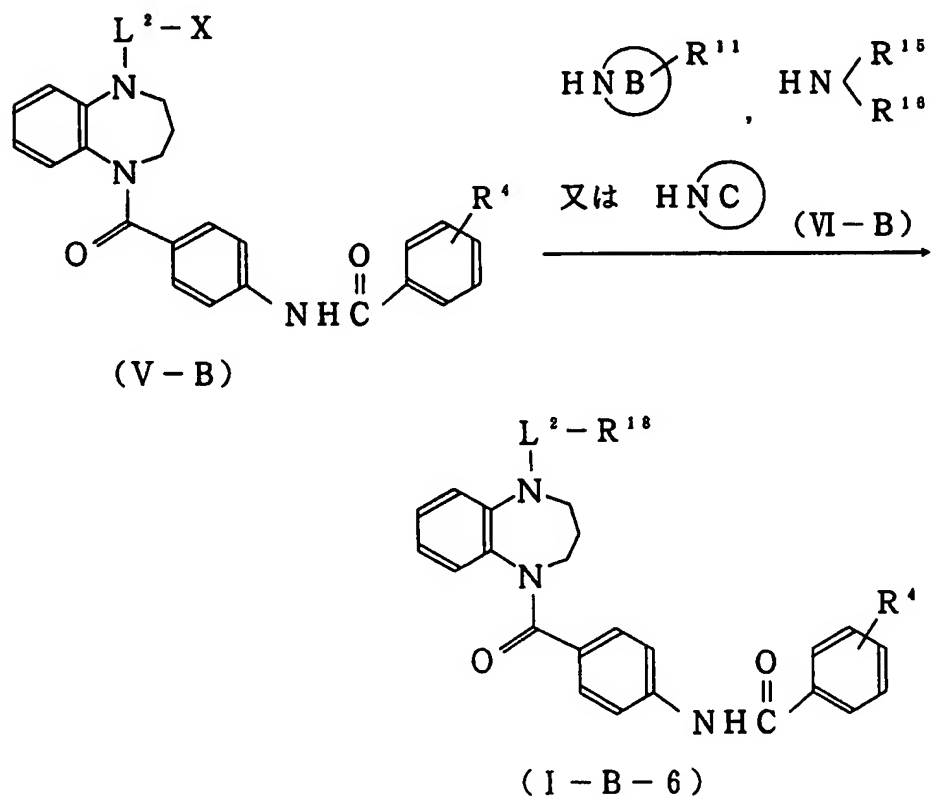
還元処理は、メタノール、エタノールなどのアルコール類や、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、酢酸、  
20 N、N-ジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒中、パラジウム炭素、ラネーニッケルなどを触媒とする接触還元で行うか、あるいは塩化第二すず、塩化亜鉛等の金属試薬を酢酸エチル、酢酸プロピルなどのエステル類、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類、酢酸、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒中、氷冷乃至還流条件下で行われる。  
25



また、すず、亜鉛、鉄などの金属と塩酸などの鉱酸を水、アルコールなどの反応に不活性な溶媒中、氷冷ないし還流温度条件下で行われる。

また、ハイドロサルファイトナトリウムなどの還元剤を水、あるいは水とアルコール、水とジメチルホルムアミドなどの反応に不活性な溶媒の溶液中、氷冷乃至100℃の温度条件下で行うこともできる。

### 製法3-B



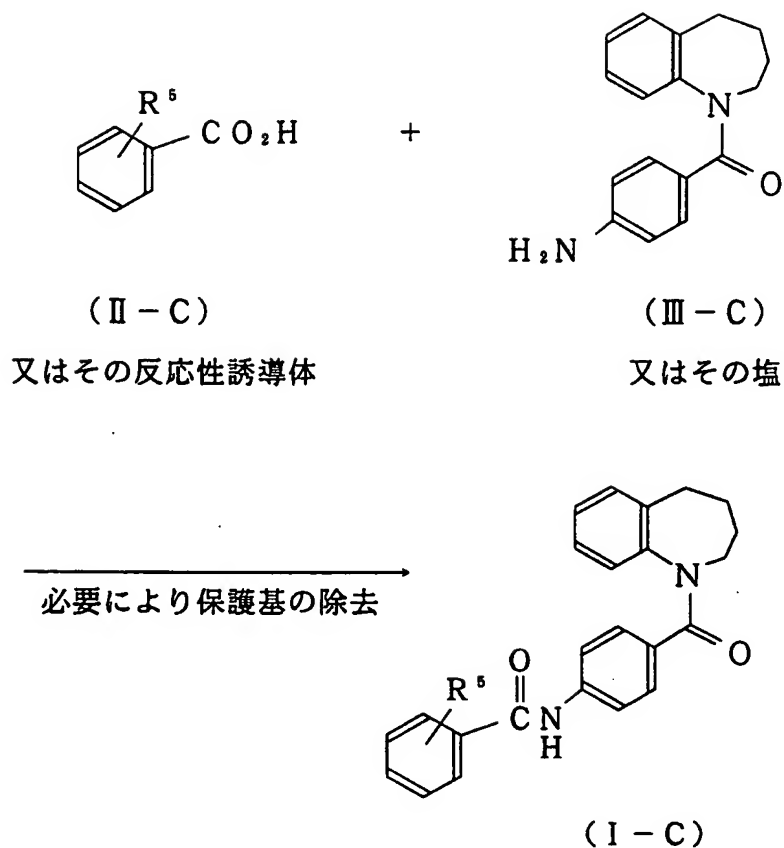
[式中、 $R^4$ ,  $HNB(R^{11})$  (この含窒素複素環化合物及びその置

換基  $R^{11}$  は、前記式  $-\text{NB} \begin{smallmatrix} \circlearrowleft \\ R^{11} \end{smallmatrix}$  で示した複素環基及びその置換基と同一の意味を有する。) 及び  $L^2$  は前記の意味を有し、 $X$  はハロゲン原子を、 $R^{16}$  及び  $R^{18}$  は同一又は異って、水素原子もしくは低級アルキル基を、 $\text{HNC} \begin{smallmatrix} \circlearrowleft \end{smallmatrix}$  は5員含窒素芳香族複素環を、 $R^{18}$  は式  $-\text{NB} \begin{smallmatrix} \circlearrowleft \\ R^{11} \end{smallmatrix}$  (前記と同様の意味である。) で示される基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基又は5員含窒素芳香族複素環基を意味する。]

本発明化合物中、式 (I-B-6) で示される化合物は、式 (V-B) で示されるハロゲン化物と、式 (VI-B) で示されるアミン類とを反応させることにより製造することができる。

本反応は、ジクロロメタン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジクロロエタン、アセトン等の溶媒中、必要により水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基の存在下、室温乃至加温下 (好ましくは加熱還流下) に行うことが好ましい。

## 製法 1 - C (アミド結合形成反応)



(式中、 $R^5$  は前記の意味を有する。)

本製造法は、一般式 (II - C) で示されるカルボン酸又はその反応性誘導体と、一般式 (III - C) で示される置換アニリン又はその塩とを常法によりアミド化し、保護基を有するときは保護基を除去することにより、本発明化合物 (I - C) を製造する方法である。

化合物 (II - C) の反応性誘導体としては、メチルエステル、エチルエステル、イソブチルエステル、*tert*-ブチルエステルなどの通常のエステル；酸クロライド、酸ブロマイドの如き酸ハライド；酸アジド；*p*-ニトロフェノールなどのフェノール系化合物や

1-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールなどのN-ヒドロキシルアミン系化合物等と反応させて得られる活性エステル；対称型酸無水物；アルキル炭酸ハライドなどのハロカルボン酸アルキルエステルやピバロイルハライドなどと反応させて得られる有機酸系混合酸無水物や塩化ジフェニルホスホリル、N-メチルモルホリンとを反応させて得られるリン酸系の混合酸無水物などの混合酸無水物；が挙げられる。

また、化合物（II-C）を遊離酸で反応させるとき、あるいは活性エステルを単離せずに反応させるときなど、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルアミド、ジエチルホスホリルシアニドや1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド・塩酸塩などの縮合剤を使用するのが好適である。

特に、本発明においては酸クロライド法、活性エステル化剤と縮合剤との共存下に反応させる方法や通常のエステルをアミン処理する方法が、簡便容易に本発明化合物としうるので有利である。

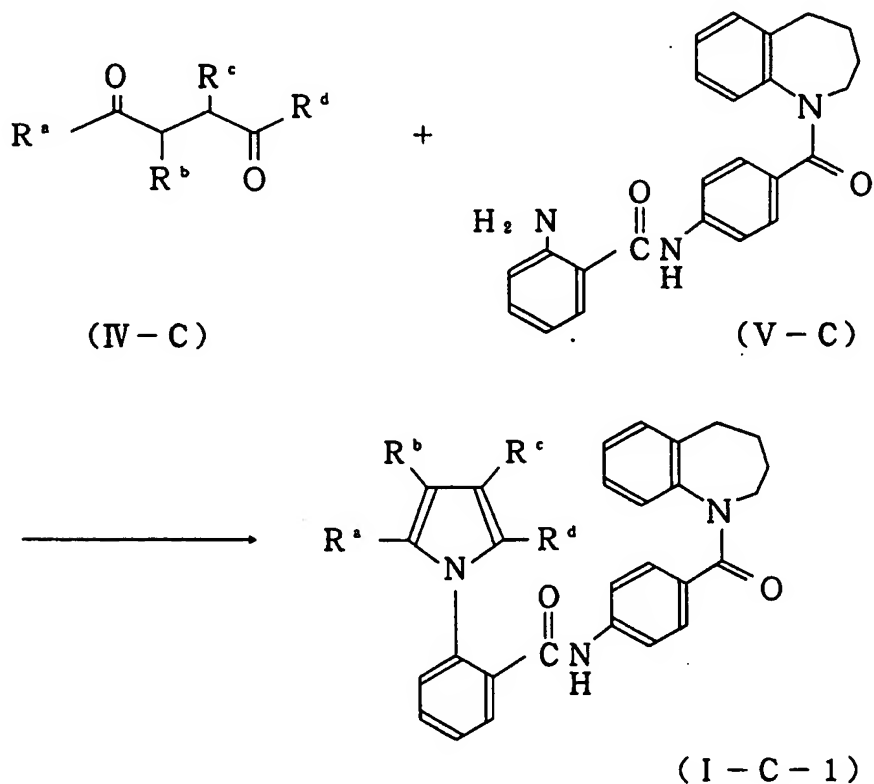
反応は使用する反応性誘導体や縮合剤などによっても異なるが、通常ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチル等のエステル類、N，N-ジメチルホルムアミドやジメチルスルホキシド等の反応に不活性な有機溶媒中、反応性誘導体によっては冷却下、冷却下乃至室温下、あるいは室温乃至加熱下に行われる。

なお、反応に際して、化合物（II-C）を過剰に用いたり、N-メチルモルホリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N，N-ジメチルアニリン、ピリジン、4-（N，N-ジメチルアミノ）

ピリジン、ピコリン、ルチジンなどの塩基の存在下に反応させるのが、反応を円滑に進行させる上で有利な場合がある。ピリジンは溶媒とすることもできる。

製法 2 - C (含窒素ヘテロ環化合物の合成反応)

(a) ピロール誘導体の合成反応

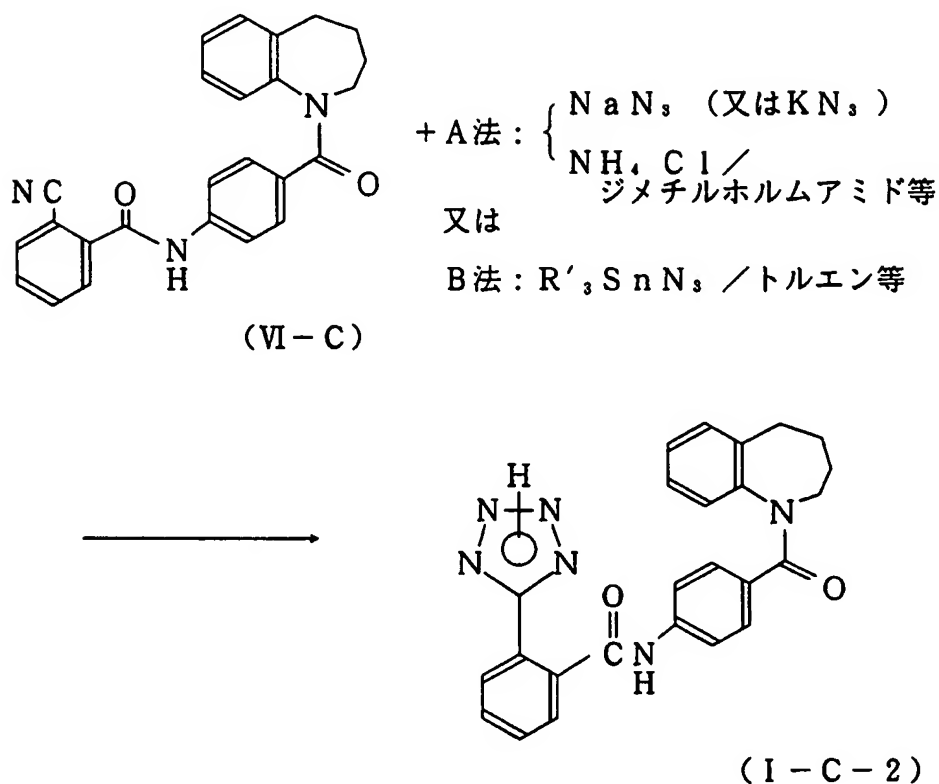


(式中、 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$  及び  $R^d$  は、同一又は異って、水素原子又は低級アルキル基を意味する。)

本製造法は一般式 (IV-C) で示される 1, 4 - ジカルボニル化合物と、式 (V-C) で示されるアミノ化合物を反応させることにより、ピロール誘導体である本発明化合物 (I-C-1) を得る方法である。

反応は通常加熱下に行なわれるが、水酢酸を溶媒として室温から加熱還流下に行う方法が好適である。

(b) テトラゾール誘導体の合成反応



(式中、R' はアルキル基又はアリール基を意味する。)

本発明化合物中、上式中の (I-C-2) で示されるテトラゾール誘導体は、式 (VI-C) で示されるニトリル体と、ジメチルホルムアミド等の極性非プロトン性溶媒中、ナトリウムアジド (又はカリウムアジド) と塩化アンモニウムの等モル混合物とを反応させることにより得られる。このときの温度は室温から溶媒の還流温度にて行なわれる (上式中、A 法として記載)。

また、式 (I-C-2) の化合物は、式 (VI-C) で示されるニ

トリル体と、トルエン等の非極性非プロトン性溶媒中、トリアルキ  
ルチンアジドまたはトリアリールチンアジド（上式中、 $R'_3SnN_3$   
と表示）と反応させた後、次いで酸または塩基性により加水分解を  
5 行うことにより得ることも可能である。トリアルキルチンアジド又  
はトリアリールチンアジドと反応させるときの温度は室温から溶媒  
の還流温度で行なわれ、特にトリ- $n$ -ブチルチンアジドとトルエ  
ンで行う場合は還流温度が好適である。加水分解は通常、水酸化ナ  
トリウム水溶液あるいは塩酸水溶液を過剰に用いて室温乃至100  
℃程度の温度条件下で行なわれる（上式中、B法として記載）。

10 上記各製法により得られた反応生成物は遊離化合物、その塩、水  
和物あるいは各種の溶媒和物として単離され、精製される。塩は通  
常の造塩反応に付すことにより製造できる。

単離、精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種  
クロマトグラフィー等通常の化学操作を適用して行われる。

15 なお、本発明化合物には前記の如く、ラセミ体、光学活性体、ジ  
アステレオマー等の異性体が単独であるいは混合物として存在する。  
ラセミ化合物は適当な原料化合物を用いることにより、あるいは一  
般的なラセミ分割法により〔たとえば、一般的な光学活性酸（酒石  
酸等）とのジアステレオマー塩に導き、光学分割する方法等〕立体  
20 化学的に純粋な異性体に導くことができる。また、ジアステレオマ  
ーの混合物は常法、例えば分別結晶化またはクロマトグラフィー等  
により分離できる。

#### 産業上の利用可能性

25 本発明化合物中、化合物（I-A）又はその製薬学的に許容され  
る塩は、アルギニンバソプレシン $V_1$ 及び $V_2$ 受容体の双方に対し

共に優れた拮抗作用を有するが、特にV<sub>1</sub>受容体に対する拮抗作用が強力である。

5 本発明化合物中、化合物（I-B）又はその製薬学的に許容される塩は、アルギニンバソプレシンV<sub>1</sub>及びV<sub>2</sub>受容体拮抗作用が共に強力である。

本発明化合物中、化合物（I-C）又はその製薬学的に許容される塩は、アルギニンバソプレシンV<sub>1</sub>受容体に対し、選択的かつ強力な拮抗作用を有する。

10 従って、本発明化合物は、これらの作用に基づくプロフィールの水利尿作用、尿素排泄促進作用、第Ⅷ因子分泌抑制作用、血管拡張作用、心機能亢進作用、メサングウム細胞収縮抑制作用、メサングウム細胞増殖抑制作用、肝糖新生抑制作用、血小板凝集抑制作用、アルドステロン分泌抑制作用、エンドセリン産生抑制作用、中枢性  
15 血圧調節作用、レニン分泌調節作用、記憶調節作用、体温調節作用、プロスタグランジン産生調節作用等を有し、特徴的な水利尿剤、尿素排泄促進剤、血管拡張剤、降圧剤、抗心不全剤、抗腎不全剤、血液凝固抑制剤等として有用であり、心不全、低ナトリウム血症、バソプレシン分泌異常症候群（S I A D H）、高血圧、腎不全、浮腫、腹水、肝硬変、低カリウム血症、水代謝障害、糖尿病、各種虚血性  
20 疾患、循環不全、腎機能障害等の予防及び治療に有効である。

本発明化合物の有用性は以下の試験方法により確認された。

（1）V<sub>1</sub>レセプターバインディングアッセイ（V<sub>1</sub> receptor binding assay）

25 ナカムラらの方法（J. Biol. Chem., 258, 9283(1983)）に準じて調製したラット肝臓膜標本を用いて [H]<sup>3</sup>-A r g -バソプレシン（vasopressin）（2nM, specific activity=75.8Ci/mmol）と膜標本



70 ng 及び試験薬 ( $10^{-8} \sim 10^{-4} \text{M}$ ) を 5 mM 塩化マグネシウム、1 mM エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) 及び 0.1 % ウシ血清アルブミン (BSA) を含む 100 mM トリス-塩酸緩衝液 (pH = 8.0) の総量 250  $\mu\text{l}$  中で 30 分間、25  $^{\circ}\text{C}$  でインキュベーションした。その後、セルハーベスターを用いてインキュベーション液を吸引し、ガラスフィルター (GF/B) に通すことによって、遊離リガンドと余分の緩衝液を取り除いてガラスフィルターにレセプターと結合した標識リガンドをトラップした。このガラスフィルターを取り出し、十分乾燥させた後、液体シンチレーション用カクテルと混合し、液体シンチレーションカウンターにて膜と結合した

5

10

[H]<sup>3</sup>-バソプレシン量を測定し、阻害率を次式により算出した。

$$\text{阻害率 (\%)} = 100 - \frac{C_1 - B_1}{C_0 - B_1} \times 100$$

15

$C_1$  : 既知量の供試薬剤と [H]<sup>3</sup>-バソプレシンの共存下での [H]<sup>3</sup>-バソプレシンの膜に対する結合量

$C_0$  : 供試薬剤を除いた時の [H]<sup>3</sup>-バソプレシンの膜に対する結合量

$B_1$  : 過剰のバソプレシン ( $10^{-6} \text{M}$ ) 存在下での [H]<sup>3</sup>-バソプレシンの膜に対する結合量

20

上記で算出された阻害率が 50 % となる供試薬剤の濃度から  $IC_{50}$  値を求め、これから非放射性リガンドの結合の親和性、すなわち解離定数 ( $K_i$ ) を次式より算出した。

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + [L] / KD}$$

25

[L] : 放射性リガンドの濃度

KD : スキャッチャード・プロットより求めた解離定数

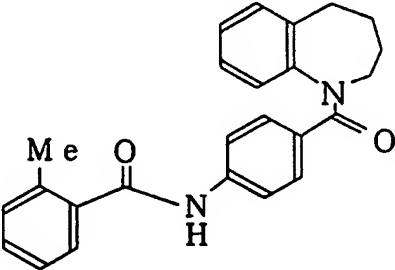
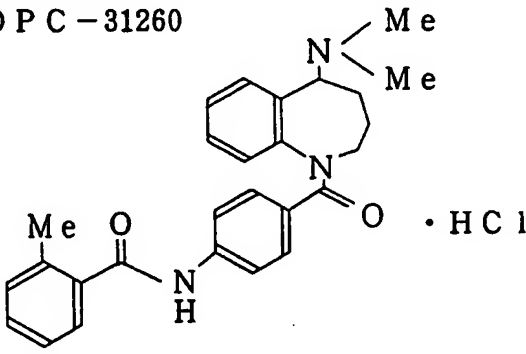
上記で算出された $K_i$ の負対数をとって $pK_i$ 値とした。

(2)  $V_2$  レセプターバインディングアッセイ ( $V_2$  receptor binding assay)

5      キャンベルらの方法 (J. Biol. Chem., 247, 6167(1972)) に準じて調製した。ウサギ腎臓髄質膜標本を用いて、 $[H]^3$ -Arg-バソプレシン (2nM, specific activity=75.8Ci/mmol) と膜標本 100 ng 及び試験薬 ( $10^{-8}$ ~ $10^{-4}$ M) を、前記した $V_1$  レセプターバインディングアッセイと同様の方法でアッセイを行ない、同様に $pK_i$ 値を求めた。

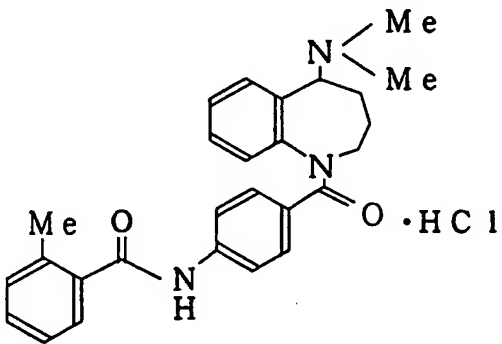
10      本発明化合物は優れたアルギニンバソプレシン拮抗活性を有する。例えば実施例 1-A の化合物は、 $V_1$ ,  $V_2$  受容体の双方に対して共に優れた拮抗活性を有するが、特に $V_2$  受容体に対する拮抗活性が現在アルギニンバソプレシン拮抗薬として開発が進められている OPC-31260 などの対照化合物と比較して顕著に強力である  
15      ことが確認された (表 1 参照)。

表 1 アルギニンバソプレシンV<sub>2</sub> 受容体拮抗作用

化 合 物	アルギニンバソプレシンV <sub>2</sub> 受容体結合活性 (pKi)
実 施 例 1 - A	9.47
対照化合物(1): WO9105549 実施例135 の化合物 	8.14
対照化合物(2): OPC-31260  (WO9105549 実施例408 の化合物。 但し、塩酸塩)	8.01

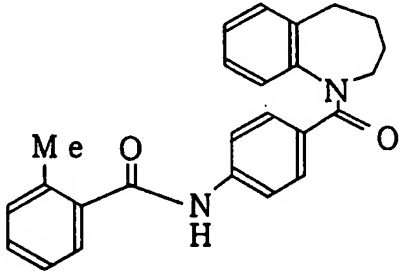
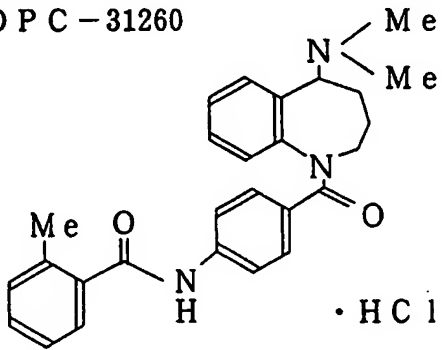
また、本発明化合物中、化合物 (I - B) 又はその製薬学的に許容される塩は、V<sub>1</sub> 及び V<sub>2</sub> 受容体の双方に対して優れた拮抗活性を有することが確認された。結果を表 2 に示す。

表 2 アルギニンバソプレシン V<sub>1</sub> 及び V<sub>2</sub> 受容体拮抗作用

化 合 物	アルギニンバソプレシン 受容体結合活性	
	V <sub>1</sub> (pKi)	V <sub>2</sub> (pKi)
実 施 例 20-B	8.29	8.98
実 施 例 33-B	8.78	8.16
実 施 例 39-B	8.44	8.68
実 施 例 40-B	8.59	8.56
対照化合物 OPC-31260  (WO9105549 実施例408 の化合物 但し、塩酸塩)	6.71	8.01

さらに、本発明化合物中、化合物 (I-C) 又はその製薬学的に許容される塩は、V<sub>1</sub> 受容体に対する拮抗活性が強力で選択性に優れていることが確認された (表3 参照)。

表 3 アルギニンバソプレシンV<sub>1</sub> 受容体拮抗作用

化 合 物	アルギニンバソプレシンV <sub>1</sub> 受容体結合活性 (pKi)	V <sub>1</sub> 選択性 (V <sub>1</sub> / V <sub>2</sub> )
実施例 6-C	V <sub>1</sub> = 8.20 (V <sub>2</sub> = 6.79)	2.5
対照化合物(1): WO9105549 実施例135 の化合物 	V <sub>1</sub> = 8.09 (V <sub>2</sub> = 8.14)	0.89
対照化合物(2): OPC-31260  (WO9105549 実施例408の化合物。 但し、塩酸塩)	V <sub>1</sub> = 6.71 (V <sub>2</sub> = 8.01)	0.05

一般式 (I-A), (I-B) 及び (I-C) で示される化合物  
 や製薬学的に許容されるその塩の1種又は2種以上を有効成分とし

て含有する医薬組成物は、通常用いられている製剤用の担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、丸剤、液剤、注射剤、坐剤、軟膏、貼付剤等に調製され、経口的又は非経口的に投与される。

- 5       本発明化合物のヒトに対する臨床投与量は適用される患者の症状、体重、年齢や性別等を考慮して適宜決定されるが、通常成人1日当り経口で0.1～500mgであり、これを1回あるいは数回に分けて投与する。投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分な場合もある。
- 10       本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸
- 15       アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような可溶化乃至は溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤
- 20       は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

- 経口投与のための液体組成物は、薬剂的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含み、一般的に用い
- 25       られる不活性な希釈剤、例えば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化乃至溶解補助剤、湿潤剤、懸濁

剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

5 非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、可溶性乃至溶解補助剤のような添加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア

10 保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。これらは又無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

15

発明を実施するための最良の形態

以上、本発明化合物及びその製造法について説明したが、以下実施例によりさらに詳細に説明する。但し、本発明はこれらの実施例により何ら制限されるものではない。なお、本発明原料化合物中には、新規な化合物も含まれており、その製造例を参考例として示す。

20 参考例1-A

水素化ナトリウム3.42gのテトラヒドロフラン懸濁液350mlに、氷冷下、ジエチルホスホノ酢酸エチル19.2gを加え、30分間攪拌した。反応液に1-(4-アミノベンゾイル)-5-オキソ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ベンズアゼピン4.8gを加え、室温下一夜攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチル

25

で抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム－メタノール50：1）で精製し、（E）および（Z）－1－（4－アミノベンゾイル）－2，3，4，5－テトラヒドロ－1H－1－ベンズアゼピン－5－イリデン酢酸エチル，  
 5 1－（4－アミノベンゾイル）－2，3－ジヒドロ－1H－1－ベンズアゼピン－5－酢酸エチルの混合物6g（混合比 26：8：28 HPLC）を得た。

#### 参考例2－A

10 （E）および（Z）－1－（4－アミノベンゾイル）－2，3，4，5－テトラヒドロ－1H－1－ベンズアゼピン－5－イリデン酢酸エチル，1－（4－アミノベンゾイル）－2，3－ジヒドロ－1H－1－ベンズアゼピン－5－酢酸エチルの（26：8：28）混合物6gに、40％メチルアミン－メタノール溶液30mlを加え、封管して50℃で9時間攪拌した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム－アセトン 5：1）で精製し、クロロホルムより再結晶して、1－（4－アミノベンゾイル）－5－（N－メチルカルバモイルメチル）－2，3－ジヒドロ－1H－1－ベンズアゼピン1.5gを得た。

20 <sup>1</sup>H-NMR（ $\delta$  ppm in CDCl<sub>3</sub>，TMS内部標準）  
 2.0－2.2（1H，m），2.3－2.5（1H，m），  
 2.55（3H，s），3.1－3.3（1H，m），  
 3.3－3.5（1H，m），3.5－3.7（1H，m），  
 4.4－4.6（1H，m），5.37（2H，s），  
 25 6.17（1H，s），6.22（2H，d），  
 6.65（1H，d），6.85（2H，d），



43

6. 9-7. 0 (1H, m), 7. 1-7. 2 (1H, m),  
7. 4-7. 5 (1H, m), 7. 8-7. 9 (1H, m)

MS (FAB) : 336 (M<sup>+</sup> + 1)

#### 実施例 1-A

5        2-フェニル安息香酸 0. 1 g をジクロロメタン 2 ml, 及びジ  
メチルホルムアミド 1 滴中に懸濁させた。氷冷下, オキザリルクロ  
ライド 0. 06 ml を加え, 室温で 3 時間攪拌した。溶媒を留去し,  
残渣をジクロロメタン 3 ml に溶解した。氷冷下, 1-(4-アミ  
10        ノベンゾイル)-5-(N-メチルカルバモイルメチル)-2, 3-  
ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン 0. 15 g のピリジン溶液 5  
ml を滴下した。室温で一夜攪拌した後, 溶媒を留去した。残渣に  
水を加え, クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を 1N 塩酸,  
1N 水酸化ナトリウム水溶液, 飽和食塩水で洗い, 無水硫酸マグネ  
シウムで乾燥後, 溶媒を留去した。残渣をクロロホルム-n-ヘキ  
15        サンから結晶化して, 4'-[[5-(N-メチルカルバモイルメ  
チル)-2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]  
カルボニル]-2-フェニルベンズアニリド 0. 16 g を得た。

融点    194-196℃

20        <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標  
準)

2. 0-2. 2 (1H, m), 2. 3-2. 5 (1H, m),  
2. 54 (3H, d), 3. 20 (1H, d),  
3. 4-3. 5 (1H, d), 3. 59 (1H, d),  
4. 4-4. 6 (1H, m), 6. 18 (1H, t),  
25        6. 67 (1H, d), 6. 97 (1H, t),  
7. 0-7. 6 (15H, m), 7. 8-8. 0 (1H, m),

10. 23 (1H, s)

MS (FAB) : 516 ( $M^+ + 1$ )

実施例 2 - A

2 - (4 - メチルフェニル) 安息香酸 0.1 g をジクロロメタン  
5 2 ml, 及びジメチルホルムアミド 1 滴中に懸濁させた。氷冷下,  
オキザリルクロライド 0.06 ml を加え, 室温で 3 時間攪拌した。  
溶媒を留去し, 残渣をジクロロメタン 3 ml に溶解した。氷冷下,  
1 - (4 - アミノベンゾイル) - 5 - (N - メチルカルバモイルメ  
チル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン 0.15 g  
10 のピリジン溶液 5 ml を滴下した。室温で一夜攪拌した後, 溶媒を  
留去した。残渣に水を加え, クロロホルムで抽出した。クロロホル  
ム層を 1N 塩酸, 1N 水酸化ナトリウム水溶液, 飽和食塩水洗し,  
無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去した。残渣をシリカゲ  
ルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム - メタノール 50 :  
15 1) で精製して粗品を得, クロロホルム - n - ヘキサンから結晶化  
して, 4' - [[5 - (N - メチルカルバモイルメチル) - 2,  
3 - ジヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン - 1 - イル] カルボニル]  
- 2 - (4 - メチルフェニル) ベンズアニリド 0.13 g を得た。

融点 194 - 196 °C

20  $^1\text{H}$ -NMR ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ , TMS 内部標  
準)

2.0 - 2.2 (1H, m), 2.28 (3H, s),  
2.3 - 2.5 (1H, m), 2.55 (3H, d),  
3.20 (1H, d), 3.4 - 3.5 (1H, d),  
25 3.59 (1H, d), 4.4 - 4.6 (1H, m),  
6.18 (1H, t), 6.68 (1H, d),

45

6.97 (1H, t), 7.0-7.6 (14H, m),

7.8-8.0 (1H, m), 10.23 (1H, s)

MS (FAB): 530 ( $M^+ + 1$ )

## 実施例 3-A

5        2-(4-ニトロフェニル)安息香酸 0.22 g を出発原料とし、  
実施例 1-A と同様の手法を用いて、4'-[[5-(N-メチル  
カルバモイルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼ  
ピン-1-イル]カルボニル]-2-(4-ニトロフェニル)ベン  
ズアニリド 0.33 g を得た。

10        融点     187-190°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ , TMS 内部標  
準)

2.0-2.2 (1H, m), 2.3-2.5 (1H, m),

2.54 (3H, d), 3.20 (1H, d),

15        3.4-3.5 (1H, d), 3.59 (1H, d),

4.4-4.6 (1H, m), 6.18 (1H, t),

6.67 (1H, d), 6.95 (1H, t),

7.10 (2H, d), 7.18 (1H, t),

7.30 (2H, d), 7.4-7.7 (7H, m),

20        7.8-8.0 (1H, m), 8.21 (2H, d),

10.40 (1H, s)

MS (FAB): 561 ( $M^+ + 1$ )

## 実施例 4-A

25        4'-[[5-(N-メチルカルバモイルメチル)-2,3-ジ  
ヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]-2  
-(4-ニトロフェニル)ベンズアニリド 0.14 g の酢酸エチル

溶液 10 ml に、塩化第二スズ・二水和物 0.34 g を加え、還流下、3 時間攪拌した。室温に戻し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 30 ml を加え、30 分攪拌した。生じた沈澱を濾去した後、水を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール 40:1）で精製して粗品を得、クロロホルム-n-ヘキサンで結晶化して、2-(4-アミノフェニル)-4'-[[5-(N-メチルカルバモイルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]ベンズアニリド 0.1 g を得た。

融点 167-168°C

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

2.0-2.2 (1H, m), 2.3-2.5 (1H, m),  
2.56 (3H, d), 3.20 (1H, d),  
3.4-3.5 (1H, d), 3.59 (1H, d),  
4.4-4.6 (1H, m), 6.19 (1H, t),  
6.68 (1H, d), 6.9-7.5 (13H, m),  
7.8-8.0 (1H, m), 10.13 (1H, s)

MS (FAB): 531 (M<sup>+</sup> + 1)

#### 実施例 5-A

1-[4-[(2-フェニルベンゾイル)アミノ]ベンゾイル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-酢酸 0.25 g のテトラヒドロフラン溶液 20 ml に、1-ヒドロキシベンズトリアゾール 0.08 g, 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 0.11 g, および 1-メチルピペラ

ジン 0.06 g を加え、室温下一夜攪拌した。反応液に氷水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でアルカリ性にした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチル-*n*-ヘキサンより結晶化して、4'-[[5-[(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニルメチル]-2,3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-フェニルベンズアニリド 0.23 g を得た。更にこの化合物 0.22 g をクロロホルム/メタノール溶液に溶かし、4*N*塩酸/酢酸エチル溶液を等量加え、4℃で一夜攪拌した。溶媒留去後、残渣をエタノール-ジエチルエーテルで再結晶して塩酸塩 0.22 g を得た。

融点 > 180℃ (分解)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

2.1-2.3 (1*H*, *m*), 2.4-2.6 (1*H*, *m*),  
2.76 (3*H*, *b r s*), 2.8-3.7 (8*H*, *m*),  
3.8-4.6 (4*H*, *m*), 6.14 (1*H*, *m*),  
6.67 (1*H*, *d*), 6.9-7.6 (13*H*, *m*),  
10.30 (1*H*, *s*)

MS (FAB): 585 (M<sup>+</sup> + 1)

#### 実施例 6-A

1-[4-[[2-(4-メチルフェニル)ベンゾイル]アミノ]ベンゾイル]-2,3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンズアゼピン-5-酢酸 0.2 g を出発物質として、実施例 5-A と同様の手法を用いて、2-(4-メチルフェニル)-4'-[[5-[(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニルメチル]-2,3-ジヒドロ-1*H*-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]ベンズアニリ

ド0.15 gを得た。更にこの化合物0.14 gより塩酸塩0.14 gを得た。

融点 205-208℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

5            2.1-2.3 (1H, m), 2.28 (3H, s),  
             2.4-2.6 (1H, m), 2.74 (3H, brs),  
             2.8-3.7 (8H, m), 3.9-4.6 (4H, m),  
             6.24 (1H, t), 6.69 (1H, d),  
             6.9-7.6 (15H, m), 10.30 (1H, s)

10           MS (FAB): 599 (M<sup>+</sup> + 1)

#### 実施例7-A

4' - [[5 - (カルボキシメチル) - 2, 3-ジヒドロ-1H  
- 1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル] - 2 - (4-メチ  
ルフェニル) ベンズアニリド0.2 gのテトラヒドロフラン溶液20  
15 mlに, 1-ヒドロキシベンズトリアゾール0.06 g, 1-エチ  
ル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩  
0.09 g, および2-(アミノメチル)ピリジン0.05 gを加  
え, 室温下一夜攪拌した。反応液に氷水を加え, 飽和炭酸水素ナト  
リウム水溶液でアルカリ性にした後, クロロホルムで抽出した。ク  
20 ロロホルム層を飽和食塩水洗し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後,  
溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ク  
ロロホルム-メタノール 30:1)で精製して, 2-(4-メチ  
ルフェニル) - 4' - [[5 - [N-(2-ピリジルメチル)カル  
バモイルメチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン  
25 - 1-イル]カルボニル] ベンズアニリド0.18 gを得た。更に  
この化合物0.17 gをクロロホルムに溶かし, 等量のシュウ酸を

加え、4℃で一夜攪拌した。溶媒留去後、残渣をエタノールより再結晶して一シュウ酸塩0.12gを得た。

融点 217-219℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

5            2.1-2.3 (1H, m), 2.26 (3H, s),  
              2.4-2.6 (1H, m), 3.3-3.5 (2H, m),  
              3.73 (1H, d), 4.34 (2H, d),  
              4.4-4.6 (1H, m), 6.24 (1H, t),  
              6.69 (1H, d), 6.9-7.7 (17H, m),  
 10           7.65 (1H, d), 8.65 (1H, m),  
              10.24 (1H, s)

MS (FAB) : 607 (M<sup>+</sup> + 1)

#### 実施例8-A

1-[4-[(2-フェニルベンゾイル)アミノ]ベンゾイル]  
 15 -2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-酢酸0.2gを出発物質として、実施例5-Aと同様な手法を用いて、2-フェニル-4'-[[5-[N-(2-ピリジルメチル)カルバモイルメチル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル]カルボニル]ベンズアニリド0.12gを得た。更にこの化合物0.1gより塩酸塩0.1gを得た。  
 20

融点 187-189℃

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

             2.1-2.3 (1H, m), 2.4-2.6 (1H, m),  
              3.3-3.5 (2H, m), 3.79 (1H, d),  
 25           4.4-4.6 (3H, m), 6.24 (1H, t),  
              6.68 (1H, d), 6.9-7.6 (18H, m),

50

8.06 (1H, t), 8.93 (1H, t),

10.27 (1H, s)

MS (FAB) : 593 ( $M^+ + 1$ )

## 実施例 9-A

5 1-[[4-[2-(4-メチルフェニル)ベンゾイル]アミノ]ベンゾイル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-酢酸エチル 0.48g に、氷酢酸 12ml, 濃塩酸 5ml を加え、50℃で3時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、生じた沈澱を濾取した。それを酢酸エチルに溶解し、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグ

10 ネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をジエチルエーテル-n-ヘキサンより結晶化して、1-[[4-[2-(4-メチルフェニル)ベンゾイル]アミノ]ベンゾイル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-酢酸 0.41g を得た。

 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準)

15 2.1-2.3 (1H, m), 2.28 (3H, s),  
3.2-3.4 (1H, m), 3.43 (1H, d),  
3.86 (1H, d), 4.57 (1H, m),  
6.21 (1H, t), 6.68 (1H, d),  
6.98 (1H, t), 7.1-7.6 (14H, m),  
20 10.29 (1H, s), 12.40 (1H, s)

MS (FAB) ; 517 ( $M^+ + 1$ )

## 実施例 10-A

1-[[4-[(2-フェニル)ベンゾイル]アミノ]ベンゾイル]-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-酢酸エチル 300mg に、氷酢酸 7.5ml、濃塩酸 3ml を加え、50℃で4時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、生じた沈澱を濾取した

25



後、酢酸エチル-ジエチルエーテル-n-ヘキサンより結晶化して、  
1-[ [4-[(2-フェニル)ベンゾイル]アミノ]ベンゾイル]  
-2,3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-5-酢酸 265  
mgを得た。

5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm; in  $\text{CDCl}_3$  +  $\text{DMSO}-d_6$ ,  
TMS 内部標準)

2. 38 (1 H, m), 2. 5-2. 8 (1 H, m),

3. 3-3. 5 (2 H, m),

3. 8 4 (1 H, d,  $J = 16.8 \text{ Hz}$ ),

10 4.75 (1H, m), 6.21 (1H, t,  $J=5.4$  Hz),

6. 6 5 (1 H, d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ ),

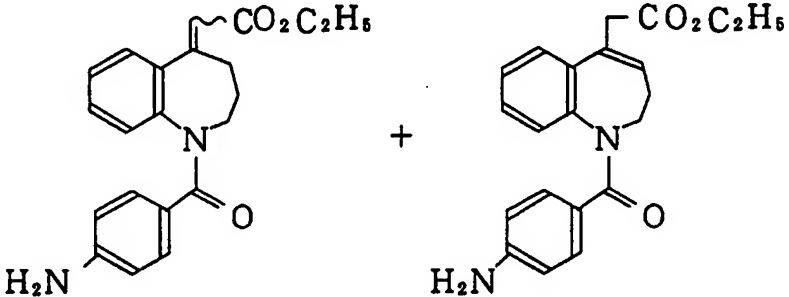
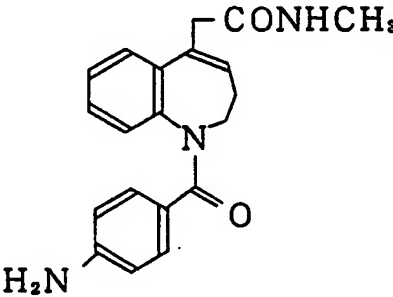
6. 92 (1 H, m), 7. 1-7. 7 (15 H, m),

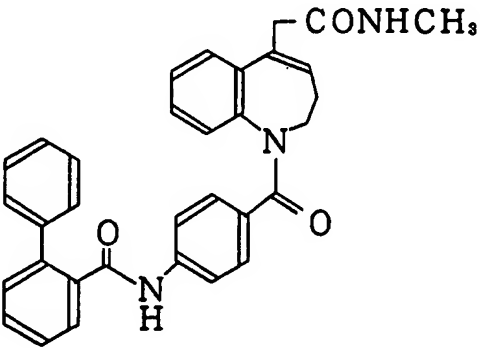
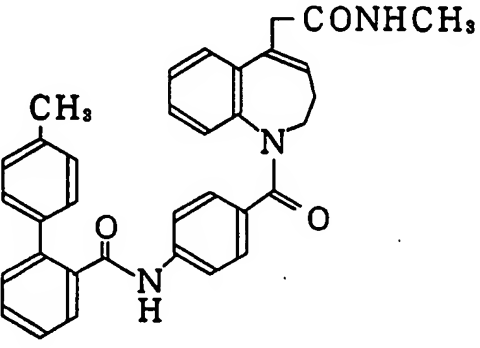
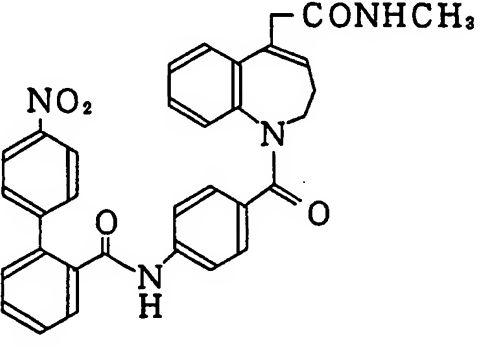
8. 9 6 (1 H, s)

MS (FAB) ; 503 ( $M^+ + 1$ )

15      以下、表 4 に上記参考例及び実施例により得られた化合物の化学構造式を掲記する。

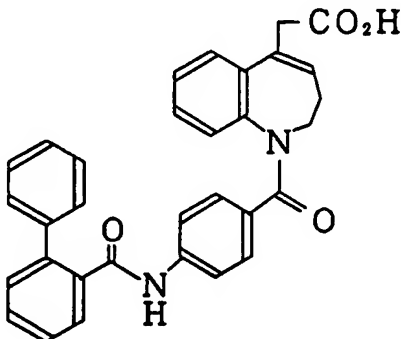
表 4

参考例 番 号	化 学 構 造 式
1-A	
2-A	

実施例 番 号	化 学 構 造 式
1-A	
2-A	
3-A	

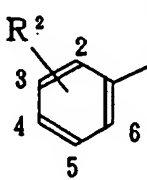
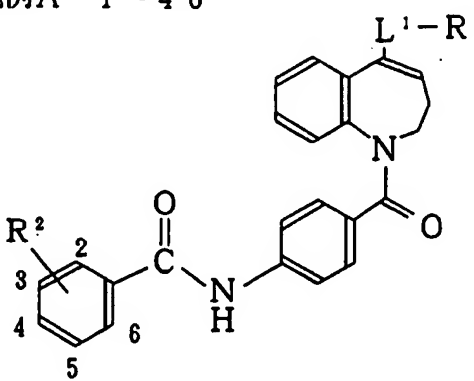


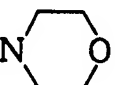
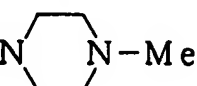
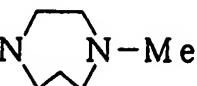











実施例 番 号	化 学 構 造 式
10-A	




前記した実施例の化合物以外に、以下に表の形式（表5）を用い、本発明の別の化合物（実施例A-1～46）を示す。これらの化合物は、上記の製造法及び実施例中に記載した合成経路と方法、及び通常の当業者によって公知のそれらの変法を用いて合成することができ、特別の実験を必要とするものではない。

表 5

実施例A-1~46			
<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>R<sup>2</sup></p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>L<sup>1</sup>-R<sup>1</sup></p> </div> <div style="text-align: left;"> <p>注) Me: メチル基 Et: エチル基 Pr: プロピル基 Ph: フェニル基</p> </div> </div>			
No	R <sup>1</sup>	L <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
1	CONHMe	CH <sub>2</sub>	2-(2-Me)Ph
2	"	"	2-(3-Me)Ph
3	CONHEt	"	2-(4-Me)Ph
4	CONHPr	"	"
5	CON 	"	2-Ph
6	"	"	2-(4-Me)Ph
7	CON 	"	"
8	CON 	"	"
9	CON  N-Me	"	2-(2-Me)Ph
10	"	"	2-(3-Me)Ph
11	CON  N-Me	"	2-(4-Me)Ph
12	CONMe <sub>2</sub>	"	2-(2-Me)Ph

No	R <sup>1</sup>	L <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
13	CONMe <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>	2-(3-Me)Ph
14	"	"	2-(4-Me)Ph
15	CONEt <sub>2</sub>	"	"
16	CON $\begin{matrix} \text{Me} \\ \text{(CH}_2\text{)}_2 \end{matrix}$ 	"	"
17	CONHCH <sub>2</sub> 	"	2-(2-Me)Ph
18	"	"	2-(3-Me)Ph
19	CONHCH <sub>2</sub> 	"	2-(2-Me)Ph
20	"	"	2-(4-Me)Ph
21	CONHCH <sub>2</sub> 	"	2-(2-Me)Ph
22	"	"	2-(4-Me)Ph
23	CON $\begin{matrix} \text{Me} \\ \text{CH}_2 \end{matrix}$ 	"	"
24	CON $\begin{matrix} \text{Me} \\ \text{CH}_2 \end{matrix}$ 	"	"
25	CON $\begin{matrix} \text{Me} \\ \text{CH}_2 \end{matrix}$ 	"	"
26	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	"	2-Ph
27	"	"	2-(4-Me)Ph
28	CONH(CH <sub>2</sub> )NHMe	"	2-Ph



No	R <sup>1</sup>	L <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>
29	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHMe	CH <sub>2</sub>	2-(4-Me)Ph
30	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	"	2-Ph
31	CONHMe	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	2-Ph
32	"	"	2-(4-Me)Ph
33	"	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	2-Ph
34	"	"	2-(4-Me)Ph
35	CONHCH <sub>2</sub> - 	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	2-Ph
36	"	"	2-(4-Me)Ph
37	"	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	2-Ph
38	"	"	2-(4-Me)Ph
39	CONHCH <sub>2</sub> - 	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	2-Ph
40	"	"	2-(4-Me)Ph
41	"	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	2-Ph
42	"	"	2-(4-Me)Ph
43	CONHCH <sub>2</sub> - 	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	2-Ph
44	"	"	2-(4-Me)Ph
45	"	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	2-Ph
46	"	"	2-(4-Me)Ph

## 参考例 1 - B

1 - (4 - ニトロベンゾイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ  
- 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 300 mg, 炭酸カリウム 140  
mg, 触媒量のヨウ化ナトリウムの N, N - ジメチルホルムアミド  
5 溶液 10 ml に 2 - ブロモアセタミド 2.1 g を加え, 80 °C で 18  
時間攪拌した。反応液を氷水に加えた後, 酢酸エチルで抽出した。  
酢酸エチルを水洗, 飽和食塩水洗し, 無水硫酸ナトリウムで乾燥後,  
溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで  
10 精製した。酢酸エチルで溶出される画分より, 2 - [5 - (4 - ニ  
トロベンゾイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 5  
- ベンゾジアゼピン - 1 - イル] アセタミド 310 mg を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

δ : 1.92 (1H, b), 2.16 (1H, b),  
2.99 (1H, b), 3.17 (1H, b),  
15 3.44 (1H, b), 3.80 (1H, d),  
4.07 (1H, d), 4.74 (1H, m),  
5.64 (1H, m), 6.64 (1H, d),  
6.73 (1H, t), 7.01 (1H, d),  
7.19 (1H, t), 7.35 (2H, d),  
20 8.01 (2H, d)

質量スペクトル (FAB) 355 (M<sup>+</sup> + 1)

## 参考例 2 - B

2 - [5 - (4 - ニトロベンゾイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラ  
ヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル] アセタミド  
25 300 mg, 10 % パラジウム炭素 40 mg の酢酸溶液 15 ml を,  
室温下で水素添加した。反応液をセライト濾過した後, 溶媒を留去

した。残留物に、1 N水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチルを水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物を濾取、ジエチルエーテル洗し、2- [5- (4-アミノベンゾイル) - 2, 3, 4, 5-  
 5 テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル] アセタミド220mgを得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.83 (1H, b), 2.04 (1H, b),  
 2.90 (1H, b), 3.13 (1H, b),  
 10 3.38 (1H, b), 3.80 (1H, b),  
 4.05 (1H, b), 4.68 (1H, b),  
 5.54 (1H, b), 6.4-7.2 (8H, m)

質量スペクトル (FAB) 325 (M<sup>+</sup> + 1)

#### 参考例3-B

15 氷冷下、2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾ  
 ジアゼピン1.0gとトリエチルアミン1.36gのジクロロメタ  
 ン溶液15mlにイソニコチノイルクロライド塩酸塩1.2gを加  
 え、氷冷下30分間、続いて室温下1時間攪拌した。反応液を氷水  
 に加えた後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチルを水洗、飽和食塩  
 20 水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物  
 をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。n-ヘキサン/  
 酢酸エチル=1/2で溶出される画分より、1-(4-ピリジルカ  
 ルボニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベン  
 ソジアゼピン1.13gを得た。

25 核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.96 (1H, b), 2.13 (1H, b),

62

2. 89 (1 H, t), 3. 02 (1 H, t),  
3. 58 (1 H, b), 3. 97 (1 H, s),  
5. 02 (1 H, d), 6. 5-6. 6 (2 H, m),  
6. 78 (1 H, m), 6. 98 (1 H, m),  
5 7. 10 (2 H, m), 8. 40 (2 H, d)

質量スペクトル (FAB) 254 ( $M^+ + 1$ )

参考例 4-B

1 M ボラン・テトラヒドロフラン溶液 50 ml に, 1-(4-ピ  
リジルカルボニル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1,  
10 5-ベンゾジアゼピン 880 mg を加え, 2 時間加熱還流した。放  
冷後, メタノール 7 ml を加え室温下 30 分, 更に濃塩酸 7 ml を  
加え室温下 30 分攪拌した。溶媒を留去した後, 生じた結晶を濾取  
し, ジエチルエーテルで洗浄した。得られた結晶に 1 N 水酸化ナト  
リウム水溶液を加え, 酢酸エチルで抽出した。酢酸エチルを水洗,  
15 飽和食塩水洗し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去した。  
残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。n-ヘ  
キサン/酢酸エチル=3/1 で溶出される画分より粗品を得, ジエ  
チルエーテル/n-ヘキサンから結晶化させ, 1-(4-ピリジル  
メチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾ  
20 ジアゼピン 500 mg を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$ : 1. 79 (1 H, m), 3. 12 (2 H, t),  
3. 23 (2 H, t), 4. 39 (2 H, s),  
6. 7-6. 8 (4 H, m), 7. 33 (2 H, d),  
25 8. 55 (2 H, d)

質量スペクトル (FAB) 239 ( $M^+ + 1$ )

## 参考例 5 - B

氷冷下, 4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン1.0gのN,N-ジメチルホルムアミド溶液20mlに水素化ナトリウム500mgを加え, 氷冷下10分, 室温下10分攪拌した。反応液を再度氷冷し, 2-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩1.0gを加え, 1.5時間攪拌した。反応液を水に加えた後, アルカリ性とし, クロロホルムで抽出した。クロロホルムを水洗, 飽和食塩水洗し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。クロロホルム/メタノール=30/1で溶出される画分より, 1-(2-ピリジルメチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン1.09gを得た。

核磁気共鳴スペクトル(CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 2.64 (2H, t), 3.84 (2H, t),  
5.20 (2H, s), 6.9-7.6 (7H, m),  
8.51 (1H, d)

質量スペクトル(FAB) 254 (M<sup>+</sup> + 1)

## 参考例 6 - B

参考例 5 - Bと同様にして, 4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン1.0gと3-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩1.0gより, 1-(3-ピリジルメチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン1.33gを得た。

核磁気共鳴スペクトル(CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 2.61 (2H, t), 3.80 (2H, s),  
5.09 (2H, s), 6.8-7.2 (5H, m),

7. 65 (1H, d), 8. 43 (1H, d), 8. 50  
(1H, s) 質量スペクトル (FAB) 254 ( $M^+ + 1$ )

#### 参考例 7-B

参考例 4-Bと同様にして, 1-(2-ピリジルメチル)-4,  
5 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-  
オン1. 2gより, 1-(2-ピリジルメチル)-2, 3, 4, 5  
-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン410mgを得  
た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

10  $\delta$ : 1. 81 (2H, m), 3. 22 (4H, m),  
4. 55 (2H, s), 6. 6-6. 9 (4H, m),  
7. 16 (1H, m), 7. 49 (1H, d),  
7. 65 (1H, m), 8. 56 (1H, m)

質量スペクトル (FAB) 240 ( $M^+ + 1$ )

#### 15 参考例 8-B

参考例 4-Bと同様にして, 1-(3-ピリジルメチル)-4,  
5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-  
オン1. 25gより, 1-(3-ピリジルメチル)-2, 3, 4,  
5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン590mgを  
20 得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

25  $\delta$ : 1. 74 (2H, m), 3. 06 (2H, t),  
3. 20 (2H, t), 4. 38 (2H, s),  
6. 7-6. 9 (4H, m), 7. 26 (1H, m),  
7. 76 (1H, d), 8. 51 (1H, d),  
8. 63 (1H, b)

質量スペクトル (FAB) 240 ( $M^+ + 1$ )

参考例 9-B

参考例 3-Bと同様にして, 1-(2-ピリジルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 560 mg, 4-ニトロベンゾイルクロライド 440 mg より, 1-(4-ニトロベンゾイル)-5-(2-ピリジルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 800 mg を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

10  $\delta$ : 1.90 (1H, m), 2.10 (1H, m),  
3.00 (1H, m), 3.20 (1H, m),  
3.50 (1H, m), 4.47 (1H, d),  
4.70 (2H, m), 6.60 (2H, b),  
7.0-7.5 (6H, m), 7.70 (1H, t),  
15 7.90 (2H, d), 7.90 (2H, d),  
8.61 (1H, d)

質量スペクトル (FAB) 389 ( $M^+ + 1$ )

参考例 10-B

参考例 3-Bと同様にして, 1-(3-ピリジルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 720 mg, 4-ニトロベンゾイルクロライド 560 mg より, 1-(4-ニトロベンゾイル)-5-(3-ピリジルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 1.0 g を得た。

25 核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$ : 1.80 (1H, m), 2.10 (1H, m),

66

2. 85 (1H, m), 3. 15 (1H, m),  
 3. 40 (1H, m), 4. 29 (1H, d),  
 4. 58 (1H, d), 4. 70 (1H, m),  
 6. 5-6. 7 (2H, m),  
 5 7. 0-7. 3 (5H, m), 7. 78 (1H, d),  
 7. 93 (2H, d), 8. 59 (1H, d),  
 8. 69 (1H, s)

質量スペクトル (FAB) 389 ( $M^+ + 1$ )

参考例 11-B

10 参考例 3-B と同様にして、1-(4-ピリジルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 450 mg, 4-ニトロベンゾイルクロライド 350 mg より、1-(4-ニトロベンゾイル)-5-(4-ピリジルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 730 mg を  
 15 得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$ : 1. 87 (1H, b), 2. 10 (1H, b),  
 2. 89 (1H, b), 3. 17 (1H, b),  
 3. 40 (1H, b), 4. 23 (1H, d),  
 20 4. 59 (1H, d), 4. 74 (1H, b),  
 6. 34 (2H, m), 7. 01 (1H, d),  
 7. 13 (1H, m), 7. 36 (4H, m),  
 7. 97 (2H, d), 8. 62 (2H, d)

質量スペクトル (FAB) 389 ( $M^+ + 1$ )

25 参考例 12-B

1-(4-ニトロベンゾイル)-5-(2-ピリジルメチル)-



2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン  
830 mg, 塩化第二すず二水和物2.91 gの酢酸エチル溶液30  
mlを2時間加熱還流した。冷後, 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液  
を加え, 生じた沈澱を濾去し, 酢酸エチル, 水で洗浄した。酢酸エ  
5 チル層を分取, 飽和食塩水洗し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後,  
溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで  
精製した。クロロホルム/メタノール=100/1で溶出される画  
分より, 1-(4-アミノベンゾイル)-5-(2-ピリジルメチ  
ル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジア  
10 ゼピン580 mgを得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.86 (1H, b), 2.05 (1H, b),  
2.95 (1H, b), 3.17 (1H, b),  
3.49 (1H, b), 4.47 (1H, d),  
15 4.69 (2H, m), 6.35 (2H, d),  
6.65 (2H, m), 7.0-7.3 (5H, m),  
7.53 (1H, d), 7.65 (1H, m),  
8.58 (1H, m)

質量スペクトル (FAB) 359 (M<sup>+</sup> + 1)

20 参考例13-B

参考例12-Bと同様にして, 1-(4-ニトロベンゾイル)-  
5-(3-ピリジルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-  
1H-1, 5-ベンゾジアゼピン1.05 gより, 1-(4-アミ  
ノベンゾイル)-5-(3-ピリジルメチル)-2, 3, 4, 5-  
25 テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン700 mgを得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1. 78 (1H, b), 1. 97 (1H, b),  
 2. 82 (1H, b), 3. 14 (1H, b),  
 3. 36 (1H, b), 4. 30 (1H, d),  
 4. 55 (2H, m), 6. 34 (2H, d),  
 5 6. 70 (2H, s), 7. 0-7. 3 (5H, m),  
 7. 79 (1H, d), 8. 54 (1H, b),  
 8. 65 (1H, b)

質量スペクトル (FAB) 359 ( $M^+ + 1$ )

#### 参考例 14-B

10 参考例 12-B と同様にして、1-(4-ニトロベンゾイル)-  
 5-(4-ピリジルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-  
 1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 730 mg より、1-(4-アミ  
 ノベンゾイル)-5-(4-ピリジルメチル)-2, 3, 4, 5-  
 テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 560 mg を得た。

15 核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1. 83 (1H, b), 2. 03 (1H, b),  
 2. 87 (1H, b), 3. 16 (1H, b),  
 3. 41 (1H, b), 4. 30 (1H, d),  
 4. 57 (1H, d), 4. 68 (1H, b),  
 20 6. 35 (2H, d), 6. 69 (2H, d),  
 7. 0-7. 1 (3H, m), 7. 36 (2H, d),  
 8. 56 (2H, d)

質量スペクトル (FAB) 359 ( $M^+ + 1$ )

#### 参考例 15-B

25 氷冷下、4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-  
 2-(3H)-オン 1. 0 g の N, N-ジメチルホルムアミド溶液

30 ml に水素化ナトリウム 540 mg を加え、氷冷下 30 分、室温下 10 分攪拌した。反応液を再度氷冷し、1-(2-クロロエチル)ピロリジン塩酸塩 1.0 g を加え、1 時間攪拌した。反応液を氷水に加えた後、アルカリ性とし、クロロホルムで抽出した。クロロホルムを水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。クロロホルム/メタノール/アンモニア水 = 20/1/0.1 で溶出される画分より、1-[2-(1-ピロリジニル)エチル]-4,5-ジヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン 1.6 g を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$ : 2.4-2.5 (6H, m), 2.66 (2H, m),  
3.64 (2H, t), 3.98 (2H, t),  
6.90 (1H, d), 7.0-7.1 (2H, m),  
7.25 (1H, m)

質量スペクトル (FAB) 250 (M<sup>+</sup> + 1)

#### 参考例 16-B

参考例 15-B と同様にして、4,5-ジヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン 1.0 g と 1-(2-クロロエチル)ピペリジン塩酸塩 1.16 g より、1-(2-ピペリジノエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン 1.68 g を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$ : 1.25 (2H, b), 1.39 (6H, m),  
2.37 (2H, b), 2.46 (4H, m),  
3.69 (2H, t), 3.95 (2H, t),

70

6.91 (1H, d), 7.0-7.1 (2H, m),

7.30 (1H, d)

質量スペクトル (EI) 273 ( $M^+$ )

## 参考例 17-B

- 5 参考例 15-Bと同様にして、4,5-ジヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン1.0gと1-(3-クロロプロピル)ピペリジン塩酸塩1.22gより、1-(3-ピペリジノプロピル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン1.77gを得た。

- 10 核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

 $\delta$ : 1.38 (2H, b), 1.5-1.6 (4H, m),

1.72 (2H, m), 2.29 (6H, m),

2.49 (2H, t), 3.74 (2H, t),

3.87 (2H, t), 6.84 (1H, d),

- 15 7.0-7.1 (2H, m), 7.20 (1H, d)

質量スペクトル (FAB) 283 ( $M^+ + 1$ )

## 参考例 18-B

- 20 参考例 15-Bと同様にして、4,5-ジヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン1.0gと2-ジメチルアミノエチルクロライド塩酸塩1.05gより、1-(2-ジメチルアミノエチル)-4,5-ジヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン1.12gを得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準) $\delta$ : 2.23 (6H, s), 1.4-1.6 (4H, m),

- 25 3.6-4.0 (4H, m), 6.8-7.3 (4H, m)

質量スペクトル (EI) 234 ( $M^+$ )

## 参考例 19-B

参考例 15-Bと同様にして、4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン1.0gと2-ジエチルアミノエチルクロライド塩酸塩1.67gより、1-(2-ジエチルアミノエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン1.39gを得た。

質量スペクトル (EI) 261 ( $M^+$ )

## 参考例 20-B

参考例 15-Bと同様にして、4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン1.0gと2-ジイソプロピルアミノエチルクロライド塩酸塩1.94gより、1-(2-ジイソプロピルアミノエチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン0.85gを得た。

質量スペクトル (EI) 289 ( $M^+$ )

## 15 参考例 21-B

参考例 15-Bと同様にして、4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン4.9gと2-ブロモ酢酸エチル5.0gより、4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン-1-酢酸エチル5.9gを得た。

20 核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.29 (3H, t), 2.61 (2H, t),  
3.78 (2H, t), 4.24 (2H, q),  
4.45 (2H, s), 6.88 (2H, d),  
7.0-7.1 (3H, m)

25 質量スペクトル (FAB) 249 ( $M^+ + 1$ )

## 参考例 22-B

- 4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-  
 -オン-1-酢酸エチル 5.9 g のエタノール溶液 120 ml に 1 N  
 水酸化ナトリウム水溶液 24 ml を加え、室温下 3 時間攪拌した。  
 5 溶媒を留去した後、残留物に水、1 N 塩酸 24 ml を加えた後、ク  
 ロロホルムで抽出した。クロロホルムを水洗、飽和食塩水洗し、無  
 水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、4, 5-ジヒドロ-  
 1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン-1-酢酸  
 180 mg を得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

- 10  $\delta$ : 2.51 (2H, t), 3.69 (2H, t),  
 4.30 (2H, s), 6.9-7.0 (2H, m),  
 7.0-7.1 (2H, m)

質量スペクトル (FAB) 221 (M<sup>+</sup> + 1)

#### 参考例 23-B

- 15 4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-  
 -オン-1-酢酸 1 g, 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 570  
 mg, 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジ  
 イミド塩酸塩 770 mg のテトラヒドロフラン溶液 20 ml に 1-  
 メチルピペラジン 400 mg を加え、室温下で 18 時間攪拌した。  
 20 反応液を氷水に加えた後、アルカリ性にし、クロロホルムで抽出し  
 た。クロロホルムを飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥  
 後、溶媒を留去し、1-(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボ  
 ニルメチル-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン  
 -2-(3H)-オン 790 mg を得た。

- 25 核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$ : 2.31 (3H, s), 2.4-2.5 (4H, m),

7 3

2. 6 2 (2 H, t), 3. 5 3 (2 H, b),  
 3. 6 6 (2 H, b), 3. 7 6 (2 H, t),  
 4. 5 8 (2 H, s), 6. 8 8 (2 H, d),  
 7. 0 - 7. 1 (2 H, m), 7. 2 0 (1 H, d)

5 質量スペクトル (F A B) 3 0 3 ( $M^+ + 1$ )

参考例 2 4 - B

参考例 2 3 - Bと同様にして, 4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-  
 -ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン-1-酢酸 1 g, 4-ジ  
 メチルアミノピペリジン 5 1 0 m g より 1-(4-ジメチルアミノ  
 10 ピペリジノ)カルボニルメチル-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-  
 -ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン 7 1 0 m g を得た。

核磁気共鳴スペクトル (C D C 1, , T M S 内部標準)

$\delta$  : 1. 4 - 1. 6 (2 H, m), 1. 8 - 1. 9 (3 H, b),  
 2. 2 9 (3 H, s), 2. 3 - 2. 4 (1 H, m),  
 15 2. 6 - 2. 7 (3 H, m), 3. 0 9 (1 H, t),  
 3. 7 6 (2 H, t), 3. 8 6 (1 H, d),  
 4. 5 - 4. 6 (3 H, m), 6. 8 8 (2 H, d),  
 7. 0 - 7. 1 (2 H, m), 7. 2 0 (1 H, d)

質量スペクトル (F A B) 3 3 1 ( $M^+ + 1$ )

20 参考例 2 5 - B

参考例 2 3 - Bと同様にして, 4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-  
 -ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン-1-酢酸 1 g, 4-ピ  
 ペリジノピペリジン 6 7 0 m g より 1-(4-ピペリジノピペリジ  
 ノ)カルボニルメチル-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾ  
 25 ジアゼピン-2-(3H)-オン 9 3 0 m g を得た。

核磁気共鳴スペクトル (C D C 1, , T M S 内部標準)

7 4

$\delta$  : 1. 4 - 1. 5 (3 H, m), 1. 5 - 1. 6 (4 H, m),  
 1. 7 - 2. 0 (4 H, m), 2. 4 - 2. 5 (4 H, m),  
 2. 6 - 2. 7 (3 H, m), 3. 0 6 (1 H, t),  
 3. 7 6 (2 H, t), 3. 8 6 (1 H, d),  
 5        4. 5 5 (2 H, s), 4. 6 5 (1 H, d),  
 6. 8 8 (2 H, d), 7. 0 - 7. 1 (2 H, m),  
 7. 2 0 (2 H, d)

質量スペクトル (FAB) 371 ( $M^+ + 1$ )

参考例 26-B

10        1 M ボラン・テトラヒドロフラン溶液 40 ml に, 1 - [2 - (1  
           - ピロリジニル) エチル] - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベ  
           ンゾジアゼピン - 2 - (3 H) - オン 1. 6 g のテトラヒドロフラ  
           ン溶液 10 ml を加え, 3 時間加熱還流した, 放冷後, メタノール  
           6 ml を加え室温下 30 分, 更に濃塩酸 6 ml を加え 30 分加熱還  
 15        流した。溶媒を留去した後, 残渣を水に溶解し, ジエチルエーテル  
           で洗浄した。1 N 水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性とした後,  
           クロロホルムで抽出した。クロロホルムを水洗, 飽和食塩水洗し,  
           無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去した。残留物をシリカ  
           ゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。クロロホルム/メタノ  
 20        ール/アンモニア水 = 10/1/0. 1 で溶出される画分より, 1  
           - [2 - (1 - ピロリジニル) エチル] - 2, 3, 4, 5 - テトラ  
           ヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 1. 18 g を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1. 8 - 1. 9 (8 H, m), 2. 5 8 (2 H, b),  
 25        2. 7 4 (4 H, t), 3. 1 5 (4 H, m),  
           3. 4 0 (2 H, t), 6. 6 5 (2 H, d),



75

6. 7-6. 8 (2H, m), 6. 91 (1H, d)

質量スペクトル (FAB) 246 ( $M^+ + 1$ )

## 参考例 27-B

参考例 26-Bと同様にして, 1-(2-ピペリジノエチル)-  
 5 4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)  
 -オン1. 68 gより, 1-(2-ピペリジノエチル)-2, 3,  
 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン1. 31  
 gを得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

10  $\delta$ : 1. 44 (2H, m), 1. 5-1. 6 (4H, m),  
 1. 85 (2H, t), 2. 45 (4H, b),  
 2. 58 (2H, t), 3. 14 (4H, q),  
 3. 35 (2H, t), 6. 64 (2H, d),  
 6. 7-6. 8 (2H, m), 6. 91 (1H, d)

15 質量スペクトル (EI) 259 ( $M^+$ )

## 参考例 28-B

参考例 26-Bと同様にして, 1-(3-ピペリジノプロピル)  
 -4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)  
 -オン1. 77 gより, 1-(3-ピペリジノプロピル)-2, 3,  
 20 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン1. 06  
 gを得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

25  $\delta$ : 1. 44 (2H, b), 1. 5-1. 6 (4H, m),  
 1. 8-1. 9 (4H, m), 2. 38 (6H, b),  
 3. 1-3. 2 (6H, m), 6. 64 (2H, d),  
 6. 7-6. 8 (2H, m), 6. 88 (1H, d)

質量スペクトル (FAB) 274 ( $M^+ + 1$ )

参考例 29-B

参考例 26-B と同様にして、1-(4-メチル-1-ピペラジ  
ニル)カルボニルメチル-4,5-ジヒドロ-1H-1,5-ベンゾ  
5 ジアゼピン-2-(3H)-オン 730 mg より、1-[2-(4-  
メチル-1-ピペラジニル)エチル]-2,3,4,5-テトラ  
ヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン 600 mg を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

10  $\delta$ : 1.85 (2H, t), 2.29 (3H, s),  
2.4-2.6 (8H, b), 3.15 (4H, t),  
3.33 (2H, t), 6.64 (2H, d),  
6.7-6.8 (2H, m), 6.91 (1H, d)

質量スペクトル (FAB) 275 ( $M^+ + 1$ )

参考例 30-B

15 参考例 26-B と同様にして、1-(4-ジメチルアミノピペリ  
ジノ)カルボニルメチル-4,5-ジヒドロ-1H-1,5-ベンゾ  
ジアゼピン-2-(3H)-オン 700 mg より、1-[2-(4-  
ジメチルアミノピペリジノ)エチル]-2,3,4,5-テトラ  
ヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン 600 mg を得た。

20 質量スペクトル (EI) 302 ( $M^+$ )

参考例 31-B

参考例 26-B と同様にして、1-(4-ピペリジノピペリジノ)  
カルボニルメチル-4,5-ジヒドロ-1H-1,5-ベンゾジア  
ゼピン-2-(3H)-オン 900 mg より、1-[2-(4-ピ  
25 ペリジノピペリジノ)エチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-  
1H-1,5-ベンゾジアゼピン 830 mg を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1.43 (2H, b), 1.5-1.6 (6H, m),  
 1.7-1.9 (4H, m) 2.02 (2H, t),  
 2.28 (1H, t), 2.51 (4H, b),  
 5 2.57 (2H, t), 3.03 (2H, d),  
 3.15 (4H, m), 3.34 (2H, t),  
 6.64 (2H, d), 6.7-6.8 (2H, m),  
 6.91 (1H, d)

質量スペクトル (FAB) 343 (M<sup>+</sup> + 1)

#### 10 参考例 32-B

水素化リチウムアルミニウム 310 mg のテトラヒドロフラン溶  
 液 10 ml に, 1-(2-ジメチルアミノエチル)-4,5-ジヒ  
 ドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン 960  
 mg のテトラヒドロフラン溶液 10 ml を加え, 24 時間加熱還流  
 15 した。放冷後, メタノールを加え溶媒を留去した。残渣に飽和塩化  
 アンモニウム水溶液を加え, クロロホルムで抽出した。クロロホル  
 ムを水洗, 飽和食塩水洗し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒  
 を留去し, 1-(2-ジメチルアミノエチル)-2,3,4,5-  
 テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン 600 mg を得た。

#### 20 参考例 33-B

参考例 32-B と同様にして, 1-(2-ジエチルアミノエチル)  
 -4,5-ジヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-  
 オン 1.38 g より, 1-(2-ジエチルアミノエチル)-2,3,  
 4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン 1.25 g  
 25 を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

78

$\delta$  : 1. 08 (6 H, t), 1. 7-2. 0 (2 H, m),  
 2. 68 (4 H, q), 2. 80 (2 H, m),  
 3. 15 (4 H, t), 3. 37 (2 H, m),  
 6. 4-7. 0 (4 H, m)

5 質量スペクトル (E I) 247 ( $M^+$ )

参考例 34-B

参考例 32-Bと同様にして, 1-(2-ジイソプロピルアミノ  
 エチル)-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-  
 2-(3H)-オン 850 mg より, 1-(2-ジイソプロピルア  
 10 ミノエチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベ  
 ンゾジアゼピン 830 mg を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1. 10 (12 H, d), 1. 8-2. 0 (2 H, m),  
 2. 74 (2 H, m), 3. 0-3. 5 (8 H, m),  
 15 6. 4-7. 0 (4 H, m)

質量スペクトル (E I) 275 ( $M^+$ )

参考例 35-B

氷冷下, 1-[2-(1-ピロリジニル)エチル]-2, 3, 4,  
 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 1. 18 g と  
 20 トリエチルアミン 0. 67 ml のジクロロメタン溶液 20 ml に 4  
 -ニトロベンゾイルクロライド 890 mg を加え, 氷冷下 1 時間攪  
 拌した。反応液を氷水に加えた後, ジクロロメタンで抽出した。ジ  
 クロロメタンを水洗, 飽和食塩水洗し, 無水硫酸マグネシウムで乾  
 燥後, 溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ  
 25 ィーで精製した。クロロホルム/メタノール=30/1で溶出され  
 る画分より, 1-(4-ニトロベンゾイル)-5-[2-(1-ピ

ロリジニル) エチル] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 1.81 gを得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

5            δ : 1.64 (2H, b), 1.8-1.9 (4H, m),  
              2.09 (2H, b), 2.61 (4H, d),  
              2.7-2.9 (3H, m),  
              3.1-3.3 (2H, m),  
              3.4-3.5 (2H, m), 4.64 (1H, b),  
              6.55 (2H, m), 7.00 (1H, d),  
 10           7.1 (1H, m), 7.41 (2H, d),  
              7.96 (2H, d)

質量スペクトル (FAB) 395 (M<sup>+</sup> + 1)

参考例 36-B

15           参考例 35-Bと同様にして, 1-(2-ピペリジノエチル)-  
              2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン  
              1.3 gより, 1-(4-ニトロベンゾイル)-5-(2-ピペリ  
              ジノエチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベ  
              ンゾジアゼピン 1.56 gを得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

20           δ : 1.45 (2H, b), 1.6-1.7 (4H, m),  
              1.87 (1H, b), 2.08 (1H, b),  
              2.49 (4H, b), 2.6-2.7 (2H, m),  
              2.88 (1H, m), 3.15 (1H, m),  
              3.29 (1H, m), 3.5-3.6 (2H, m),  
 25           4.66 (1H, m), 6.56 (2H, m),  
              7.00 (1H, d), 7.1 (1H, m),

80

7.41 (2H, d), 7.98 (2H, d)

質量スペクトル (FAB) 409 ( $M^+ + 1$ )

## 参考例 37-B

参考例 35-Bと同様にして、1-(3-ピペリジノプロピル)  
5 -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン  
1.06 gより、1-(4-ニトロベンゾイル)-5-(3-ピ  
ペリジノプロピル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1,  
5-ベンゾジアゼピン1.55 gを得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

10  $\delta$ : 1.44 (2H, b), 1.59 (6H, m),  
1.86 (3H, b), 2.08 (1H, b),  
2.3-2.5 (4H, b), 2.83 (1H, m),  
3.14 (2H, m), 3.38 (1H, m),  
3.49 (1H, m), 4.63 (1H, m),  
15 6.56 (2H, m), 6.97 (1H, d),  
7.11 (1H, m), 7.37 (2H, d),  
7.99 (2H, d)

質量スペクトル (FAB) 423 ( $M^+ + 1$ )

## 参考例 38-B

20 参考例 35-Bと同様にして、1-[2-(4-メチル-1-ピ  
ペラジニル)エチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1,  
5-ベンゾジアゼピン600 mgより、1-[2-(4-メチル-  
1-ピペラジニル)エチル]-5-(4-ニトロベンゾイル)-2,  
3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン720  
25 mgを得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

81

$\delta$  : 1. 87 (1H, m), 2. 08 (1H, m),  
 2. 28 (3H, s), 2. 4-2. 7 (10H, m),  
 2. 91 (1H, m), 3. 16 (1H, m),  
 3. 28 (1H, m), 3. 54 (2H, m),  
 5 4. 64 (1H, m), 6. 56 (2H, m),  
 6. 97 (1H, d), 7. 11 (1H, m),  
 7. 39 (2H, d), 7. 97 (2H, d)

質量スペクトル (FAB) 424 ( $M^+ + 1$ )

参考例 39-B

10 参考例 35-Bと同様にして、1-[2-(4-ジメチルアミノ  
 ピペリジノ)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベ  
 ンゾジアゼピン800mgより、1-[2-(4-ジメチルアミノ  
 ピペリジノ)エチル]-5-(4-ニトロベンゾイル)-2, 3,  
 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン510mg  
 15 を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1. 86 (2H, d), 2. 0-2. 2 (6H, m),  
 2. 25 (6H, s), 2. 63 (2H, m),  
 2. 91 (1H, m), 3. 04 (2H, m),  
 20 3. 15 (1H, m), 3. 26 (1H, m),  
 3. 53 (2H, m), 4. 63 (1H, m),  
 6. 56 (2H, m), 6. 97 (1H, d),  
 7. 11 (1H, m), 7. 39 (2H, d),  
 7. 97 (2H, d)

25 質量スペクトル (FAB) 452 ( $M^+ + 1$ )

参考例 40-B

参考例 35-Bと同様にして、1-[2-(4-ピペリジノピペリジノ)エチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン880mgより、1-(4-ニトロベンゾイル)-5-[2-(4-ピペリジノピペリジノ)エチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン890mgを得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.3-2.3 (16H, m), 2.67 (2H, b),  
2.89 (1H, m), 3.0-3.6 (9H, m),  
4.61 (1H, m), 6.58 (2H, m),  
6.97 (1H, d), 7.13 (1H, m),  
7.37 (2H, d), 7.97 (2H, d)

質量スペクトル (FAB) 492 ( $M^+ + 1$ )

#### 参考例 41-B

参考例 35-Bと同様にして、1-(2-ジメチルアミノエチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン600mgより、1-(2-ジメチルアミノエチル)-5-(4-ニトロベンゾイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン510mgを得た。

#### 参考例 42-B

参考例 35-Bと同様にして、1-(2-ジエチルアミノエチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン1.25gより、1-(2-ジエチルアミノエチル)-5-(4-ニトロベンゾイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン0.9gを得た。

質量スペクトル (EI) 396 ( $M^+$ )



## 参考例 43-B

参考例 35-Bと同様にして、1-(2-ジイソプロピルアミノ  
エチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾ  
ジアゼピン 830 mg より、1-(2-ジイソプロピルアミノエチ  
5 ル)-5-(4-ニトロベンゾイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒ  
ドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 610 mg を得た。

質量スペクトル (EI) 422 ( $M^+$ )

## 参考例 44-B

1-(4-ニトロベンゾイル)-5-[2-(1-ピロリジニル)  
10 エチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾ  
ジアゼピン 1.8 g, 10%パラジウム炭素 180 mg の酢酸溶液  
30 ml を、室温下で水素添加した。反応液をセライト濾過した後、  
溶媒を留去した。残留物に、1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、  
クロロホルムで抽出した。クロロホルムを水洗、飽和食塩水洗し、  
15 無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物を濾取、  
ジエチルエーテル洗し、1-(4-アミノベンゾイル)-5-[2-  
(1-ピロリジニル)エチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ  
-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 1.44 g を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

20  $\delta$ : 1.64 (1H, b), 1.79 (6H, b),  
2.02 (1H, b), 2.60 (3H, b),  
2.90 (1H, b), 3.16 (1H, b),  
3.29 (1H, b), 3.55 (1H, b),  
3.70 (2H, s), 4.58 (1H, b),  
25 6.38 (2H, d), 6.60 (2H, m),  
6.96 (2H, d), 7.11 (3H, m)

質量スペクトル (FAB) 365 ( $M^+ + 1$ )

参考例 45-B

参考例 44-Bと同様にして、1-(4-ニトロベンゾイル)-  
5-(2-ピペリジノエチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-  
1H-1,5-ベンゾジアゼピン1.55gより、1-(4-アミ  
5 ノベンゾイル)-5-(2-ピペリジノエチル)-2,3,4,5  
-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン1.23gを得  
た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

10  $\delta$ : 1.44 (2H, b), 1.59 (6H, s),  
1.82 (1H, b), 2.02 (1H, b),  
2.48 (3H, b), 2.89 (1H, b),  
3.16 (1H, b), 3.30 (1H, b),  
3.51 (2H, b), 3.69 (1H, b),  
15 4.59 (1H, b), 6.38 (2H, d),  
6.60 (2H, d), 6.96 (2H, d),  
7.07 (3H, m)

質量スペクトル (FAB) 379 ( $M^+ + 1$ )

参考例 46-B

20 参考例 44-Bと同様にして、1-(4-ニトロベンゾイル)-  
5-(3-ピペリジノプロピル)-2,3,4,5-テトラヒドロ  
-1H-1,5-ベンゾジアゼピン1.55gより、1-(4-ア  
ミノベンゾイル)-5-(3-ピペリジノプロピル)-2,3,4,  
5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン980mgを  
25 得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1. 43 (2 H, b), 1. 59 (4 H, m),  
 1. 8-2. 0 (2 H, b), 2. 01 (1 H, b),  
 2. 37 (6 H, b), 2. 82 (1 H, b),  
 3. 14 (1 H, b), 3. 35 (1 H, b),  
 5 3. 48 (1 H, b), 3. 70 (2 H, s),  
 4. 57 (1 H, b), 6. 38 (2 H, d),  
 6. 61 (2 H, d), 6. 95 (2 H, d),  
 7. 07 (3 H, m)

質量スペクトル (FAB) 393 ( $M^+ + 1$ )

#### 10 参考例 47-B

参考例 44-Bと同様にして、1-[2-(4-メチル-1-ピ  
 ペラジニル)エチル]-5-(4-ニトロベンゾイル)-2, 3,  
 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン700mg  
 より、1-(4-アミノベンゾイル)-5-[2-(4-メチル-  
 15 1-ピペラジニル)エチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-  
 1H-1, 5-ベンゾジアゼピン510mgを得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1. 64 (4 H, s), 1. 82 (1 H, b),  
 2. 03 (1 H, b), 2. 28 (3 H, s),  
 20 2. 4-2. 7 (5 H, m), 2. 89 (1 H, b),  
 3. 17 (1 H, b), 3. 29 (1 H, b),  
 3. 54 (2 H, b), 3. 71 (1 H, b),  
 4. 59 (1 H, b), 6. 38 (2 H, d),  
 6. 61 (2 H, d), 6. 95 (2 H, d),  
 25 7. 07 (3 H, m)

質量スペクトル (FAB) 394 ( $M^+ + 1$ )

## 参考例 48-B

参考例 44-Bと同様にして、1-[2-(4-ジメチルアミノ  
ピペリジノ)エチル]-5-(4-ニトロベンゾイル)-2,3,  
4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン500mgより、  
5 1-(4-アミノベンゾイル)-5-[2-(4-ジメチルア  
ミノピペリジノ)エチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H  
-1,5-ベンゾジアゼピン280mgを得た。

核磁気共鳴スペクトル(CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)

10  $\delta$ : 1.56 (4H, m), 1.80 (2H, d),  
2.0-2.2 (4H, m), 2.27 (6H, s),  
2.61 (2H, t), 2.89 (1H, b),  
3.03 (2H, d), 3.16 (1H, b),  
3.29 (1H, b), 3.54 (1H, b),  
3.71 (1H, s), 4.59 (1H, b),  
15 6.38 (2H, d), 6.61 (2H, d),  
6.95 (2H, d), 7.07 (3H, m)

質量スペクトル(FAB) 422 (M<sup>+</sup> + 1)

## 参考例 49-B

参考例 44-Bと同様にして、1-(4-ニトロベンゾイル)-  
20 5-[2-(4-ピペリジノピペリジノ)エチル]-2,3,4,  
5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン830mgより、  
1-(4-アミノベンゾイル)-5-[2-(4-ピペリジノ  
ピペリジノ)エチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,  
5-ベンゾジアゼピン620mgを得た。

25 核磁気共鳴スペクトル(CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.44 (2H, b), 1.61 (4H, b),

87

5  
 1. 80 (2H, m), 2. 05 (2H, b),  
 2. 31 (1H, b), 2. 52 (3H, b),  
 2. 61 (2H, s), 2. 89 (1H, b),  
 3. 04 (2H, d), 3. 16 (1H, b),  
 3. 26 (1H, b), 3. 53 (2H, b),  
 3. 72 (1H, s), 4. 58 (1H, b),  
 6. 38 (2H, d), 6. 61 (2H, d),  
 6. 95 (2H, d), 7. 07 (3H, m)

質量スペクトル (FAB) 462 ( $M^+ + 1$ )

10 参考例 50-B

2-フェニル-4'-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル)カルボニル]ベンズアニリド 220mg のアセトニトリル溶液 10ml に、氷冷下クロロアセトアルデヒド 40%水溶液 2ml, シアン化ホウ素ナトリウム 50mg を加え、室温下 18 時間攪拌した。反応液を留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、クロロホルムで抽出した。クロロホルムを水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。クロロホルムで溶出される画分より、4'-[[5-(2-クロロエチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-フェニルベンズアニリド 130mg を得た。

20

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

25  
 $\delta$ : 1. 84 (1H, b), 2. 04 (1H, b),  
 2. 95 (1H, b), 3. 14 (1H, b),  
 3. 48 (1H, b), 3. 54 (1H, b),

88

3. 68 (2 H, m), 3. 72 (1 H, b),  
 4. 62 (1 H, b), 6. 61 (2 H, m),  
 6. 8 - 6. 9 (4 H, m), 7. 10 (3 H, m),  
 7. 3 - 7. 6 (7 H, m), 7. 84 (1 H, d)

5 質量スペクトル (FAB) 510 ( $M^+ + 1$ )

#### 参考例 51-B

参考例 15-B と同様にして, 4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン 1. 62 g と 2-クロロメチル-1-メチル-1H-イミダゾール塩酸塩 1. 67 g より,  
 10 1-[(1-メチル-1H-2-イミダゾリル)メチル]-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン 2. 11 g を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

15  $\delta$ : 2. 56 (2 H, t), 3. 74 (5 H, m),  
 5. 10 (2 H, s), 6. 74 (1 H, s),  
 6. 82 (1 H, m), 6. 87 (1 H, s),  
 7. 05 (2 H, m), 7. 63 (1 H, m)

質量スペクトル (FAB) 257 ( $M^+ + 1$ )

#### 参考例 52-B

20 参考例 26-B と同様にして, 1-[(1-メチル-1H-2-イミダゾリル)メチル]-4, 5-ジヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-2-(3H)-オン 2. 05 g より, 1-[(1-メチル-1H-2-イミダゾリル)メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 1. 66 g を得た。

25 核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$ : 1. 64 (2 H, m), 2. 96 (2 H, t),

89

3. 08 (2H, t), 3. 68 (3H, s),  
 4. 40 (2H, s), 6. 71 (1H, m),  
 6. 85 (3H, m), 6. 95 (1H, s),  
 6. 99 (1H, m)

5 質量スペクトル (FAB) 243 ( $M^+ + 1$ )

参考例 53-B

参考例 35-Bと同様にして、1-[(1-メチル-1H-2-イミダゾリル)メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 1.4gより、1-[(1-メチル-1H-2-イミダゾリル)メチル]-5-(ニトロベンゾイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 1.75gを得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

15  $\delta$ : 1. 81 (1H, m), 2. 02 (1H, m),  
 2. 93 (1H, m), 3. 23 (1H, m),  
 3. 36 (1H, m), 3. 97 (3H, s),  
 4. 33 (1H, d), 4. 56 (1H, m),  
 4. 65 (1H, d), 6. 55 (1H, d),  
 6. 68 (1H, t), 6. 86 (1H, s),  
 20 7. 01 (1H, s), 7. 10 (2H, d),  
 7. 22 (1H, m), 7. 35 (1H, d),  
 7. 88 (2H, d)

質量スペクトル (FAB) 392 ( $M^+ + 1$ )

参考例 54-B

25 参考例 44-Bと同様にして、1-[(1-メチル-1H-2-イミダゾリル)メチル]-5-(4-ニトロベンゾイル)-2, 3,

4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン2. 13 g  
より, 1-(4-アミノベンゾイル)-5-[(1-メチル-1H  
-2-イミダゾリル)メチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-  
1H-1, 5-ベンゾジアゼピン1. 59 gを得た。

5 核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.67 (1H, m), 1.92 (1H, m),  
2.83 (1H, m), 3.22 (2H, m),  
3.63 (3H, s), 4.33 (1H, d),  
4.50 (1H, m), 4.60 (1H, d),  
10 6.29 (2H, d), 6.7-6.9 (4H, m),  
6.95 (1H, s), 7.2-7.3 (3H, m)

質量スペクトル (FAB) 362 ( $M^+ + 1$ )

参考例 55-B

氷冷下, 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾ  
15 ジアゼピン2 gとトリエチルアミン1.36 gのジクロロメタン溶  
液40 mlに4-ニトロベンゾイルクロライド2.5 gのジクロロ  
メタン溶液10 mlを加え, 氷冷下15分間攪拌した。反応液を氷  
水に加えた後, 酢酸エチルで抽出した。酢酸エチルを水洗, 飽和食  
塩水洗し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去した。残留  
20 物を酢酸エチルから結晶化させ, 1-(4-ニトロベンゾイル)-  
2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン  
3.37 gを得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.8-2.4 (2H, m), 2.7-3.3 (2H, m),  
25 3.5-3.8 (1H, m), 4.9-5.2 (1H, m),  
6.5-6.7 (1H, m), 6.8-7.1 (2H, m),



91

7. 42 (2H, d), 7. 99 (2H, d)

質量スペクトル (FAB) 298 ( $M^+ + 1$ )

## 参考例 56-B

5 1-(4-ニトロベンゾイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ  
-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 300mg, 炭酸カリウム 150  
mg, 2-ブロモ酢酸エチル 2ml を封管中 100℃ で 8 時間攪拌  
した。未反応の 2-ブロモ酢酸エチルを留去した後, 酢酸エチルで  
抽出した。酢酸エチルを水洗, 飽和食塩水洗し, 無水硫酸マグネシ  
ウムで乾燥後, 溶媒を留去した。残留物を濾取, ジエチルエーテル  
10 洗し, 5-(4-ニトロベンゾイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒ  
ドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸エチル 120mg  
を得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

15  $\delta$ : 1. 32 (3H, t), 1. 96 (1H, m),  
2. 16 (1H, m), 3. 16 (2H, m),  
3. 62 (1H, m), 3. 98 (1H, d),  
4. 16 (1H, d), 4. 27 (2H, q),  
4. 72 (1H, m), 6. 57 (2H, m),  
6. 76 (1H, d), 7. 06 (1H, m),  
20 7. 48 (2H, d), 8. 00 (2H, d)

質量スペクトル (FAB) 384 ( $M^+ + 1$ )

## 参考例 57-B

5-(4-ニトロベンゾイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ  
-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸エチル 5.3g, 10  
25 %パラジウム炭素 500mg の酢酸溶液 100ml を, 室温下で水  
素添加した。反応液をセライト濾過した後, 溶媒を留去した。残留

物に、1 N水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチルを水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物を濾取、ジエチルエーテル洗し、5-(4-アミノベンゾイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸エチル 4.7 gを得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

δ : 1.84 (1H, m), 2.06 (1H, m),  
2.86 (1H, m), 3.15 (1H, m),  
3.44 (1H, m), 4.27 (1H, d),  
4.58 (1H, d), 4.70 (1H, m),  
6.6-6.7 (1H, m),  
7.0-7.5 (10H, m),  
7.9-8.0 (1H, m)

質量スペクトル (FAB) 388 (M<sup>+</sup>+1)

15 参考例 58-B

1-(4-ニトロベンゾイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 10 g, 10%パラジウム炭素 1 g の酢酸溶液 200 ml を、室温下で水素添加した。反応液をセライト濾過した後、溶媒を留去した。残留物に、1 N水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルムを水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物を濾取、酢酸エチル洗し、1-(4-アミノベンゾイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 8.48 gを得た。

25 核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

δ : 1.67 (1H, b), 1.94 (1H, b),

2. 87 (1H, b), 3. 00 (1H, b),  
 3. 57 (1H, b), 3. 72 (2H, b),  
 3. 94 (1H, b), 5. 07 (1H, b),  
 6. 39 (2H, d), 6. 60 (2H, m),  
 5 6. 75 (2H, d), 6. 95 (1H, t),  
 7. 10 (2H, d).

質量スペクトル (FAB) 268 ( $M^+ + 1$ )

参考例 59-B

10 1-(4-アミノベンゾイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ  
 -1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 4. 5 g, 2-フェニル安息香  
 酸 3. 33 g, 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 2. 73 g, 1  
 -エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩  
 酸塩 3. 9 g の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 50 ml を, 室  
 温下で 5 日間攪拌した。反応液を氷水に加えた後, 酢酸エチルで抽  
 15 出した。酢酸エチルを希塩酸, 水酸化ナトリウム水溶液, 飽和食塩  
 水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後, 溶媒を留去した。  
 残留物を濾取, 酢酸エチル洗し, 2-フェニル-4'-[(2, 3,  
 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イ  
 ル)カルボニル]ベンズアニリド 3. 18 g を得た。

20 核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$ : 1. 94 (1H, b), 2. 05 (1H, b),  
 2. 86 (1H, b), 2. 96 (1H, b),  
 3. 55 (1H, b), 3. 93 (1H, b),  
 5. 03 (1H, b), 6. 52 (2H, m),  
 25 6. 7-7. 0 (5H, m), 7. 12 (2H, d),  
 7. 3-7. 6 (7H, m), 7. 84 (1H, d).

質量スペクトル (FAB) 448 ( $M^+ + 1$ )

# 実施例 1-B

2 - (4-メチルフェニル) 安息香酸 150 mg のジクロロメタン溶液 5 ml に、N, N-ジメチルホルムアミド 1 滴を加えた後、  
 5 氷冷下、オキザリルクロライド 220 mg を滴下し、室温で 1 時間  
 攪拌した。溶媒を留去した後再びジクロロメタン 5 ml を加え、  
 2 - [5 - (4-アミノベンゾイル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒド  
 ロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル] アセタミド 220  
 mg, トリエチルアミン 0.09 ml のジクロロメタン溶液 5 ml  
 10 に氷冷下で滴下し、室温で 3 時間攪拌した。反応液を氷水に加えた  
 後、ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタンを水洗、飽和食塩  
 水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物  
 をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。酢酸エチルで  
 溶出される画分より、4' - [(5-カルバモイルメチル-2, 3,  
 15 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イ  
 ル) カルボニル] - 2 - (4-メチルフェニル) ベンズアニリド  
 130 mg を得た。

融点 133 - 137 °C

元素分析値 ( $C_{22}H_{20}N_4O_3 \cdot H_2O$  として)

20		C (%)	H (%)	N (%)
	計算値	71.62	6.01	10.44
	実験値	71.82	5.74	10.38

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

δ : 1.84 (1H, b), 2.11 (1H, b),  
 25 2.36 (3H, s), 2.91 (1H, b),  
 3.12 (1H, b), 3.40 (1H, b),

3. 74 (1H, d), 4. 04 (1H, d),  
 4. 70 (1H, b), 5. 48 (1H, s),  
 6. 6-7. 5 (15H, m), 7. 82 (1H, d)

#### 実施例 2-B

5 実施例 1-Bと同様にして、2-フェニル安息香酸 110mgと、  
 2-[5-(4-アミノベンゾイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒ  
 ドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル] アセタミド  
 160mgより、4'-[(5-カルバモイルメチル-2, 3, 4,  
 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル)  
 10 カルボニル]-2-フェニルベンズアニリド 160mgを得た。

融点 130-135℃

元素分析値 (C<sub>31</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	71. 25	5. 79	10. 72
15 実験値	71. 39	5. 73	10. 36

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

δ: 1. 83 (1H, b), 2. 10 (1H, b),  
 2. 91 (1H, b), 3. 11 (1H, b),  
 3. 39 (1H, b), 3. 74 (1H, d),  
 20 4. 04 (1H, d), 4. 70 (1H, b),  
 6. 5-7. 5 (16H, m), 7. 83 (1H, d)

#### 実施例 3-B

実施例 1-Bと同様にして、5-(4-アミノベンゾイル)-2,  
 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1  
 25 -酢酸エチル 2gより、5-[4-[ [2-(4-メチルフェニル)  
 ベンゾイル] アミノ] ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒド

ロー1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸エチル1.47gを得た。

元素分析値 (C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>として)

		C (%)	H (%)	N (%)
5	計算値	74.57	6.07	7.67
	実験値	74.34	6.15	7.73

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)

δ: 1.31 (3H, t), 1.95 (1H, b),  
 2.10 (1H, b), 2.36 (3H, s),  
 10 3.16 (1H, b), 3.64 (1H, b),  
 3.99 (1H, d), 4.10 (1H, d),  
 4.26 (2H, q), 4.68 (1H, b),  
 6.56 (1H, m), 6.72 (1H, d),  
 6.8-7.5 (12H, m), 7.82 (1H, d)

#### 15 実施例4-B

5-[4-[[2-(4-メチルフェニル)ベンゾイル]アミノ]ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸エチル200mg, 40%メチルアミン/メタノール溶液3mlを封管中50℃で8時間攪拌した。溶媒を  
 20 留去した後, 残留物を濾取, メタノール洗し, 4'-[[5-(N-メチルカルバモイルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-(4-メチルフェニル)ベンズアニリド150mgを得た。

融点 202-205℃

25 元素分析値 (C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>・1/4H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	73.79	6.10	10.43
実験値	73.82	6.11	10.44

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

5	δ : 1.83 (1H, b), 1.98 (1H, b),
	2.28 (3H, s), 2.65 (H, s),
	3.00 (1H, b), 3.18 (1H, b),
	3.57 (1H, b), 3.82 (1H, d),
	3.93 (1H, d), 4.49 (1H, b),
10	6.53 (2H, s), 6.81 (1H, d),
	7.0-7.6 (12H, m), 7.88 (1H, b)

#### 実施例 5-B

5-[4-[ [2-(4-メチルフェニル)ベンゾイル] アミノ]ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸エチル 330mg のテトラヒドロフラン溶液 20ml に 1N 水酸化ナトリウム水溶液 10ml を加え、室温下 18 時間攪拌した。溶媒を留去した後、残留物に水、1N 塩酸 10ml を加えた。沈澱を濾取、水洗し、5-[4-[ [2-(4-メチルフェニル)ベンゾイル] アミノ]ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸 310mg を得た。

元素分析値 (C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O・1/10H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	73.72	5.64	8.06
実験値	73.52	5.64	8.00

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1. 79 (1H, b), 1. 96 (1H, b),  
 2. 28 (3H, s), 3. 06 (2H, b),  
 3. 57 (1H, b), 4. 00 (1H, d),  
 4. 14 (1H, d), 4. 47 (1H, b),  
 5 6. 55 (2H, s), 6. 78 (1H, d),  
 7. 0-7. 6 (13H, m), 10. 26 (1H, s)

#### 実施例 6-B

(1) 5-[4-[ [2-(4-メチルフェニル) ベンゾイル] ア  
 ミノ] ベンゾイル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1,  
 10 5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸 180mg, 1-ヒドロキシベン  
 ソトリアゾール 60mg, 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ  
 プロピル) カルボジイミド塩酸塩 80mg のテトラヒドロフラン溶  
 液 15ml に 1-メチルピペラジン 40mg を加え, 室温下で 18  
 時間攪拌した。反応液を氷水に加えた後, アルカリ性にし, 酢酸エ  
 15 チルで抽出した。酢酸エチルを飽和食塩水洗し, 無水硫酸マグネシ  
 ウムで乾燥後, 溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマ  
 トグラフィーで精製した。クロロホルム/メタノール=50/1で  
 溶出される画分より, 2-(4-メチルフェニル)-4'-[ [5  
 -[ (4-メチル-1-ピペラジニル) カルボニルメチル] -2,  
 20 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1  
 -イル] カルボニル] ベンズアニリド 90mg を得た。

融点 189-191℃

元素分析値 (C<sub>37</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>Oとして)

		C (%)	H (%)	N (%)
25	計算値	71. 71	6. 67	11. 30
	実験値	71. 76	6. 42	11. 28



核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

5       $\delta$  : 1.93 (1H, b), 2.05 (1H, b),  
          2.29 (3H, s), 2.37 (3H, s),  
          2.3-2.5 (4H, b), 3.09 (1H, b),  
          3.19 (1H, b), 3.50 (3H, b),  
          3.67 (1H, b), 3.81 (1H, b),  
          3.99 (1H, d), 4.14 (1H, d),  
          4.61 (1H, b), 6.5-7.5 (15H, m),  
          7.83 (1H, d)

10      (2) 2-(4-メチルフェニル)-4'-[[5-[(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニルメチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-1-イル]カルボニル]ベンズアニリド 320mg をメタノールに溶解し、シュウ酸一当量を加え、溶媒を留去した。残留物をエタノールから再結晶し、  
 15      2-(4-メチルフェニル)-4'-[[5-[(4-メチル-1-ピペラジニル)カルボニルメチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-1-イル]カルボニル]ベンズアニリド-シュウ酸塩 160mg を得た。

融点 165-169℃

20      元素分析値 (C<sub>37</sub>H<sub>39</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O·1/5H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	67.36	6.00	10.07
実験値	67.23	5.95	10.20

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

25       $\delta$  : 1.82 (1H, b), 1.96 (1H, b),  
          2.28 (3H, s), 2.50 (3H, s),

1 0 0

2. 8 3 (4 H, b), 3. 0 0 (1 H, b),  
 3. 0 9 (1 H, b), 3. 5 - 3. 8 (5 H, b),  
 4. 1 6 (1 H, d), 4. 3 2 (1 H, d),  
 4. 4 7 (1 H, b), 6. 5 4 (2 H, m),  
 5 6. 7 6 (1 H, d), 7. 0 - 7. 6 (1 4 H, m)

## 実施例 7 - B

実施例 6 - B (1) と同様にして、5 - [4 - [ [2 - (4 - メ  
 チルフェニル) ベンゾイル] アミノ] ベンゾイル] - 2, 3, 4,  
 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 1 - 酢酸  
 10 1 8 0 m g, モルホリン 3 5 m g より、2 - (4 - メチルフェニル)  
 - 4' - [ [ (5 - モルホリノカルボニルメチル) - 2, 3, 4,  
 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル]  
 カルボニル] ベンズアニリド 1 4 0 m g を得た。

元素分析値 ( $C_{36}H_{36}N_4O_4 \cdot 3/2H_2O$  として)

15	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	7 0. 2 3	6. 3 8	9. 1 0
実験値	7 0. 3 3	6. 3 4	8. 7 5

核磁気共鳴スペクトル ( $CDCl_3$ , TMS 内部標準)

$\delta$ : 1. 9 2 (1 H, b), 2. 0 5 (1 H, b),  
 20 2. 3 7 (3 H, s), 3. 0 9 (1 H, b),  
 3. 1 8 (1 H, b), 3. 4 - 3. 7 (9 H, m),  
 4. 0 0 (1 H, d), 4. 1 4 (1 H, d),  
 4. 6 2 (1 H, b), 6. 5 - 6. 6 (2 H, m),  
 6. 8 2 (1 H, d), 7. 0 - 7. 5 (1 2 H, m),  
 25 7. 8 2 (1 H, d)

## 実施例 8 - B

1 0 1

実施例 6-B (1) と同様にして、5-[4-[ [2-(4-メ  
チルフェニル) ベンゾイル] アミノ] ベンゾイル] -2, 3, 4,  
5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸  
180mg, 2-(アミノメチル) ピリジン45mgより2-(4  
5-メチルフェニル) -4' - [ [5-[N-(2-ピリジルメチル)  
カルバモイルメチル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1,  
5-ベンゾジアゼピン-1-イル] カルボニル] ベンズアニリド  
160mgを得た。

融点 235-238℃

10 元素分析値 (C<sub>38</sub>H<sub>35</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	72.71	5.94	11.16
実験値	72.43	5.83	10.88

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

15 δ: 1.81 (1H, b), 1.99 (1H, b),  
2.27 (3H, s), 3.02 (1H, b),  
3.06 (1H, b), 3.56 (1H, b),  
3.70 (1H, d), 4.10 (1H, d),  
4.4-4.6 (3H, m), 6.57 (2H, b),  
20 6.9-7.8 (16H, m), 8.46 (1H, d),  
8.62 (1H, b), 10.24 (1H, b)

実施例 9-B

実施例 6-B (1) と同様にして、5-[4-[ [2-(4-メ  
チルフェニル) ベンゾイル] アミノ] ベンゾイル] -2, 3, 4,  
25 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸  
300mg, ジメチルアミン塩酸塩100mgより, 4' - [ [5

102

－（N，N－ジメチルカルバモイルメチル）－2，3，4，5－テトラヒドロ－1H－1，5－ベンゾジアゼピン－1－イル]カルボニル]－2－（4－メチルフェニル）ベンズアニリド310mgを得た。

5 融点 219－223℃

元素分析値 (C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>・3/2H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	71.18	6.50	9.77
実験値	71.27	6.17	9.73

10 核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>，TMS内部標準)

δ: 1.94 (1H, b), 2.04 (1H, b),  
 2.36 (3H, s), 2.99 (3H, s),  
 3.02 (1H, b), 3.10 (3H, s),  
 3.12 (1H, b), 3.53 (1H, b),  
 4.00 (1H, d), 4.14 (1H, d),  
 4.61 (1H, b), 6.5－6.6 (2H, m),  
 6.81 (1H, d), 7.0－7.5 (12H, m),  
 7.82 (1H, d)

実施例10－B

20 実施例6－Bと同様にして，5－[4－[[2－（4－メチルフェニル）ベンゾイル]アミノ]ベンゾイル]－2，3，4，5－テトラヒドロ－1H－1，5－ベンゾジアゼピン－1－酢酸240mg，N，N－ジメチルエチレンジアミン60μlより4'－[[5－[N－（2－ジメチルアミノエチル）カルバモイルメチル]－2，3，  
 25 4，5－テトラヒドロ－1H－1，5－ベンゾジアゼピン－1－イル]カルボニル]－2－（4－メチルフェニル）ベンズアニリド

1 0 3

2 4 0 m gを得た。上の化合物 2 4 0 m gをメタノールに溶解し、  
 シュウ酸一当量を加えた後、溶媒を留去した。残留物をエタノール  
 から再結晶し、4' - [ [ 5 - [ N - ( 2 - ジメチルアミノエチル )  
 カルバモイルメチル ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 ,  
 5 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル ] カルボニル ] - 2 - ( 4 - メチ  
 ルフェニル ) ベンズアニリド - シュウ酸塩 2 4 0 m gを得た。

融点 2 2 0 - 2 2 4 °C

元素分析値 (  $C_{38}H_{39}N_5O_3 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 1/2H_2O$  として )

		C (%)	H (%)	N (%)
10	計算値	6 6 . 2 6	6 . 1 5	1 0 . 1 7
	実験値	6 6 . 1 7	6 . 2 1	1 0 . 1 3

核磁気共鳴スペクトル ( DMSO -  $d_6$  , TMS 内部標準 )

	$\delta$ : 1 . 8 3 ( 1 H , b ) , 1 . 9 8 ( 1 H , b ) ,
	2 . 2 8 ( 3 H , s ) , 2 . 6 4 ( 6 H , s ) ,
15	2 . 9 8 ( 4 H , b ) , 3 . 0 7 ( 1 H , b ) ,
	3 . 4 2 ( 1 H , b ) , 3 . 5 5 ( 1 H , b ) ,
	3 . 8 6 ( 1 H , d ) , 4 . 0 0 ( 1 H , d ) ,
	4 . 5 0 ( 1 H , b ) , 6 . 5 4 ( 2 H , s ) ,
	6 . 8 4 ( 1 H , d ) , 7 . 0 - 7 . 5 ( 1 2 H , m ) ,
20	8 . 2 2 ( 1 H , b ) , 1 0 . 2 8 ( 1 H , s )

#### 実施例 1 1 - B

実施例 1 - B と同様にして、5 - ( 4 - アミノベンゾイル ) - 2 ,  
 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 , 5 - ベンゾジアゼピン - 1  
 - 酢酸エチル 1 . 1 g , 2 - ( 4 - ニトロフェニル ) 安息香酸 8 3 0  
 m g より、5 - [ 4 - [ [ 2 - ( 4 - ニトロフェニル ) ベンゾイル ]  
 アミノ ] ベンゾイル ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 ,

1 0 4

5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸エチル 1.35 g を得た。

元素分析値 ( $C_{33}H_{30}N_4O_6 \cdot 1/10H_2O$  として)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	68.29	5.24	9.65
5 実験値	68.06	5.30	9.69

核磁気共鳴スペクトル ( $CDCl_3$ , TMS 内部標準)

	$\delta$ : 1.29 (3H, t), 1.93 (1H, b),
	2.10 (1H, b), 3.15 (2H, b),
	3.64 (1H, b), 3.99 (1H, d),
10	4.11 (1H, d), 4.25 (2H, q),
	4.68 (1H, b), 6.58 (2H, m),
	6.77 (1H, d), 7.0-7.8 (12H, m),
	8.21 (1H, d)

実施例 12-B

- 15 実施例 4-B と同様にして、5-[4-[ [2-(4-ニトロフェニル)ベンゾイル] アミノ] ベンゾイル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸エチル 400 mg より、4'-[ [5-(N-メチルカルバモイルメチル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル] カルボニル] -2-(4-ニトロフェニル)ベンズ
- 20 アニリド 270 mg を得た。

元素分析値 ( $C_{32}H_{29}N_5O_6$  として)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	68.19	5.19	12.43
25 実験値	68.23	5.24	12.63

核磁気共鳴スペクトル ( $DMSO-d_6$ , TMS 内部標準)

105

$\delta$  : 1. 83 (1H, b), 1. 97 (1H, b),  
 2. 51 (3H, s), 2. 64 (3H, s),  
 3. 00 (1H, b), 3. 07 (1H, b),  
 3. 57 (1H, b), 3. 81 (1H, d),  
 5 3. 93 (1H, d), 4. 49 (1H, b),  
 6. 52 (2H, b), 6. 79 (1H, d),  
 7. 01 (1H, b), 7. 18 (2H, d),  
 7. 32 (2H, d), 7. 5-7. 7 (6H, m),  
 8. 21 (2H, d)

# 10 実施例 13-B

実施例 5-Bと同様にして, 5-[4-[ [2-(4-ニトロフェニル) ベンゾイル] アミノ] ベンゾイル] -2, 3, 4, 5-テ  
 トラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸エチル  
 900mgより, 5-[4-[ [2-(4-ニトロフェニル) ベン  
 15 ゾイル] アミノ] ベンゾイル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-  
 1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸660mgを得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$  : 1. 79 (1H, b), 1. 96 (1H, b),  
 3. 04 (2H, b), 3. 57 (1H, b),  
 20 4. 01 (1H, d), 4. 13 (1H, d),  
 4. 67 (1H, b), 6. 54 (2H, b),  
 6. 77 (1H, d), 7. 03 (1H, m),  
 7. 19 (2H, d), 7. 31 (2H, d),  
 7. 5-7. 6 (6H, m), 8. 21 (2H, d),  
 25 10. 41 (1H, s)

質量スペクトル (FAB) 551 ( $M^+ + 1$ )

## 実施例 14-B

実施例 6-B (1) と同様にして 5-[4-[ [2-(4-ニトロフェニル) ベンゾイル] アミノ] ベンゾイル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸 300 mg, 2-(アミノメチル) ピリジン 73  $\mu$ l より, 2-(4-ニトロフェニル) -4' - [ [5-[N-(2-ピリジルメチル) カルバモイルメチル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル] カルボニル] ベンズアニリド 220 mg を得た。

10 核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.77 (1H, b), 2.00 (1H, b),  
 3.02 (2H, b), 3.59 (1H, b),  
 3.90 (1H, d), 4.08 (1H, d),  
 4.4-4.6 (3H, m), 6.55 (2H, b),  
 15 6.91 (1H, d), 7.03 (1H, b),  
 7.2-7.7 (12H, m), 8.20 (2H, d),  
 8.46 (1H, d), 8.62 (1H, b),  
 10.39 (1H, s)

質量スペクトル (FAB) 641 ( $M^+ + 1$ )

## 20 実施例 15-B

実施例 6-B (1) と同様にして, 5-[4-[ [2-(4-ニトロフェニル) ベンゾイル] アミノ] ベンゾイル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸 300 mg, 1-メチルピペラジン 79  $\mu$ l より, 4' - [ [5-  
 25 [ (4-メチルー1-ピペラジニル) カルボニルメチル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イ



107

ル] カルボニル] - 2 - (4-ニトロフェニル) ベンズアニリド  
310mgを得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

5            δ : 1.94 (1H, b), 2.04 (1H, b),  
             2.29 (3H, s), 2.3-2.4 (4H, m),  
             3.10 (1H, b), 3.19 (1H, b),  
             3.50 (2H, m), 3.65 (1H, b),  
             3.78 (1H, b), 3.99 (1H, d),  
             4.14 (1H, d), 4.61 (1H, b),  
10           6.5-6.6 (2H, m), 6.79 (1H, d),  
             7.0-7.8 (11H, m), 8.21 (2H, d)

質量スペクトル (FAB) 633 (M<sup>+</sup> + 1)

実施例 16-B

4' - [ [5 - (N-メチルカルバモイルメチル) - 2, 3, 4,  
15       5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル]  
カルボニル] - 2 - (4-ニトロフェニル) ベンズアニリド 220  
mg, 10%パラジウム炭素 30mg の酢酸溶液 20ml を, 室温  
下で水素添加した。反応液をセライト濾過した後, 溶媒を留去した。  
残留物に, 1N水酸化ナトリウム水溶液を加え, クロロホルムで抽  
20       出した。クロロホルムを水洗, 飽和食塩水洗し, 無水硫酸マグネシ  
ウムで乾燥後, 溶媒を留去した。残留物を濾取, 酢酸エチル洗し,  
2 - (4-アミノフェニル) - 4' - [ [5 - (N-メチルカルバ  
モイルメチル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-  
ベンゾジアゼピン-1-イル] カルボニル] ベンズアニリド 160  
25       mgを得た。

融点 130-140℃

108

元素分析値 (C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>・3/2 H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	68.55	6.11	12.49
実験値	68.95	5.90	12.15

5 核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.83 (1H, b), 2.05 (1H, b),  
 2.81 (3H, s), 2.89 (1H, b),  
 3.14 (1H, b), 3.36 (1H, b),  
 3.76 (1H, d), 4.05 (1H, d),  
 10 4.70 (1H, b), 6.6-7.5 (15H, m),  
 7.84 (1H, d)

## 実施例17-B

実施例16-Bと同様にして、2-(4-ニトロフェニル)-4'-  
 -[[5-[N-(2-ピリジルメチル)カルバモイルメチル]-  
 15 2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-  
 1-イル]カルボニル]ベンズアニリド340mgより、2-(4-  
 -アミノフェニル)-4'-[[5-[N-(2-ピリジルメチル)  
 カルバモイルメチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,  
 5-ベンゾジアゼピン-1-イル]カルボニル]ベンズアニリド  
 20 110mgを得た。

融点 120-127°C

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

$\delta$ : 1.79 (1H, b), 2.22 (1H, b),  
 2.88 (1H, b), 3.15 (1H, b),  
 25 3.42 (1H, b), 3.82 (1H, d),  
 4.16 (1H, d), 4.53 (1H, d),

1 0 9

4. 6 8 (1H, d), 4. 7 8 (1H, b),  
 6. 6 - 7. 6 (17H, m), 7. 5 7 (1H, d),  
 7. 8 1 (1H, d), 8. 5 8 (1H, d)

質量スペクトル (FAB) 611 ( $M^+ + 1$ )

# 5 実施例 18-B

実施例 16-Bと同様にして, 4' - [ [5 - [(4-メチル-  
 1-ピペラジニル) カルボニルメチル] - 2, 3, 4, 5-テトラ  
 ヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル] カルボニル]  
 - 2 - (4-ニトロフェニル) ベンズアニリド 300mgより, 2  
 10 - (4-アミノフェニル) - 4' - [ [5 - [(4-メチル-1-  
 ピペラジニル) カルボニルメチル] - 2, 3, 4, 5-テトラヒド  
 ロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル] カルボニル] ベ  
 ンズアニリド 210mgを得た。上の化合物をメタノールに溶解し,  
 シュウ酸一当量を加えた後, 溶媒を留去した。残留物をメタノール  
 15 から再結晶し, 2 - (4-アミノフェニル) - 4' - [ [5 - [(4-  
 メチル-1-ピペラジニル) カルボニルメチル] - 2, 3, 4,  
 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル]  
 カルボニル] ベンズアニリド-シュウ酸塩 190mgを得た。

融点 180 - 185℃

20 元素分析値 ( $C_{38}H_{38}N_6O_3 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 3/2H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	63.41	6.02	11.68
実験値	63.18	5.89	11.81

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)

25  $\delta$ : 1.91 (1H, b), 2.04 (1H, b),  
 2.29 (3H, s), 2.3 - 2.4 (4H, m),

1 1 0

3. 0 7 (1 H, b), 3. 1 9 (1 H, b),  
 3. 4 8 (1 H, m), 3. 6 9 (1 H, b),  
 3. 8 1 (1 H, b), 3. 9 9 (1 H, d),  
 4. 1 0 (1 H, d), 4. 6 1 (1 H, b),  
 5 6. 6 - 7. 5 (1 5 H, m), 7. 8 2 (1 H, d)

## 実施例 1 9 - B

実施例 1 - B と同様にして、1 - (4 - アミノベンゾイル) - 5  
 - (2 - ピリジルメチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H  
 - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 2 5 0 m g, 2 - フェニル安息香酸  
 10 1 7 0 m g より、2 - フェニル - 4' - [ [5 - (2 - ピリジルメ  
 チル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジ  
 アゼピン - 1 - イル] カルボニル] ベンズアニリド 2 6 0 m g を得  
 た。

融点 2 2 0 - 2 2 3 °C

15 元素分析値 (C<sub>35</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> · 1/2H<sub>2</sub>O として)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	7 6. 7 6	5. 7 1	1 0. 2 3
実験値	7 6. 8 3	5. 6 8	1 0. 0 5

核磁気共鳴スペクトル (C D C l<sub>3</sub>, T M S 内部標準)

20 δ : 1. 8 5 (1 H, b), 2. 0 5 (1 H, b),  
 2. 9 4 (1 H, b), 3. 1 4 (1 H, b),  
 3. 4 5 (1 H, b), 4. 4 6 (1 H, d),  
 4. 6 8 (2 H, b), 6. 6 - 7. 9 (2 0 H, m),  
 8. 5 9 (1 H, d)

## 25 実施例 2 0 - B

実施例 1 - B と同様にして、1 - (4 - アミノベンゾイル) - 5

1 1 1

5      - (3-ピリジルメチル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-  
 - 1, 5-ベンゾジアゼピン 300 mg, 2-フェニル安息香酸  
 200 mg より, 2-フェニル-4' - [ [5- (3-ピリジルメ  
 チル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジ  
 アゼピン-1-イル] カルボニル] ベンズアニリド 370 mg を得  
 た。

融点 180-182℃

元素分析値 (C<sub>35</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> · 1/5 H<sub>2</sub>Oとして)

		C (%)	H (%)	N (%)
10	計算値	77.53	5.65	10.33
	実験値	77.58	5.62	10.28

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS内部標準)

δ : 1.78 (1H, b), 1.96 (1H, b),  
 2.80 (1H, b), 3.10 (1H, b),  
 15      3.33 (1H, b), 4.27 (1H, d),  
 4.55 (1H, d), 4.64 (1H, b),  
 6.6-7.5 (17H, m), 7.80 (2H, dd),  
 8.59 (2H, d)

#### 実施例 21-B

20      実施例 1-B と同様にして, 1- (4-アミノベンゾイル) - 5  
 - (4-ピリジルメチル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-  
 - 1, 5-ベンゾジアゼピン 150 mg, 2-フェニル安息香酸 90  
 mg より, 2-フェニル-4' - [ [5- (4-ピリジルメチル)  
 - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピ  
 25      ン-1-イル] カルボニル] ベンズアニリド 110 mg を得た。上  
 の化合物 100 mg とシュウ酸 15 mg をメタノールに溶解し, 溶

1 1 2

媒を留去した後、メタノール／アセトニトリルから再結晶し、2-フェニル-4'-[[5-(4-ピリジルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-1-イル]カルボニル]ベンズアニリド-シウ酸塩100mgを得た。

5 融点 130-135℃

元素分析値 ( $C_{36}H_{30}N_4O_2 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 3/2H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	67.78	5.38	8.54
実験値	67.76	5.06	8.65

10 核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 1.75 (1H, b), 1.92 (1H, b),  
 2.85 (1H, b), 3.03 (1H, b),  
 3.39 (1H, b), 4.36 (1H, d),  
 4.56 (1H, b), 4.63 (1H, d),  
 15 6.64 (2H, s), 7.0-7.6 (17H, m),  
 8.55 (2H, d)

#### 実施例22-B

実施例1-Bと同様にして、5-(4-アミノベンゾイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸エチル1.77g, 2-フェニル安息香酸1.09gより、5-[4-[(2-ビフェニルカルボニル)アミノ]ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸エチル1.82gを得た。

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

25  $\delta$ : 1.31 (3H, t), 1.94 (1H, b),  
 2.08 (1H, b), 3.15 (2H, b),

1 1 3

3. 63 (1H, b), 3. 98 (1H, d),  
 4. 09 (1H, b), 4. 25 (2H, q),  
 4. 67 (1H, b), 6. 54 (2H, b),  
 6. 72 (1H, d), 6. 9-7. 6 (13H, m),  
 5 7. 81 (1H, d)

質量スペクトル (FAB) 534 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例 23-B

実施例 4-Bと同様にして、5-[4-[(2-ビフェニルカル  
 ボニル) アミノ] ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ  
 10 1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸エチル300mgより、  
 4'-[[5-(N-メチルカルバモイルメチル)-2, 3, 4,  
 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル]  
 カルボニル]-2-フェニルベンズアニリド200mgを得た。

融点 160-165°C

15 元素分析値 ( $C_{32}H_{30}N_4O_3 \cdot 3/2H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	70.44	6.10	10.27
実験値	70.47	6.06	10.76

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

20  $\delta$ : 1. 84 (1H, b), 2. 08 (1H, b),  
 2. 81 (3H, s), 2. 89 (1H, b),  
 3. 13 (1H, b), 3. 35 (1H, b),  
 3. 74 (1H, d), 4. 04 (1H, d),  
 4. 69 (1H, b), 6. 6-7. 6 (16H, m),  
 25 7. 85 (1H, d)

#### 実施例 24-B

1 1 4

実施例 5-B と同様にして、5-[4-[(2-ビフェニルカルボニル) アミノ] ベンゾイル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸エチル 2.0 g より、  
 5 5-[4-[(2-ビフェニルカルボニル) アミノ] ベンゾイル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸 1.21 g を得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

δ : 1.79 (1H, b), 1.96 (1H, b),  
 3.04 (2H, b), 3.57 (1H, b),  
 10 4.00 (1H, d), 4.14 (1H, d),  
 4.67 (1H, b), 6.54 (2H, s),  
 6.78 (1H, d), 7.0-7.6 (14H, m),  
 10.26 (1H, s), 12.68 (1H, b)

質量スペクトル (FAB) 506 (M<sup>+</sup> + 1)

#### 15 実施例 25-B

実施例 6-B と同様にして、5-[4-[(2-ビフェニルカルボニル) アミノ] ベンゾイル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸 30.0 mg, 1-メチルピペラジン 71 mg より、4'-[[5-[(4-メチル-1-  
 20 ピペラジニル) カルボニルメチル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル] カルボニル] -2-フェニルベンズアニリド 280 g を得た。上の化合物 250 mg とシュウ酸一当量をメタノールに溶解し、溶媒を留去した後、エタノール/ジイソプロピルエーテルから再結晶し、4'-[[5-  
 25 [(4-メチル-1-ピペラジニル) カルボニルメチル] -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル]



1 1 5

カルボニル] - 2 - フェニルベンズアニリド - シュウ酸塩 2 0 0 mg  
を得た。

融点 1 6 2 - 1 6 4 °C

元素分析値 ( $C_{36}H_{37}N_5O_3 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 3/2H_2O$ として)

5		C (%)	H (%)	N (%)
	計算値	6 4 . 7 6	6 . 0 1	9 . 9 4
	実験値	6 4 . 6 9	5 . 8 7	9 . 6 8

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

	$\delta$ : 1 . 8 3 (1H, b), 1 . 9 5 (1H, b),
10	2 . 0 6 (3H, s), 2 . 8 9 (5H, m),
	3 . 0 8 (1H, b), 3 . 5 - 3 . 8 (5H, m),
	4 . 1 9 (1H, d), 4 . 3 4 (1H, d),
	4 . 7 6 (1H, b), 6 . 5 3 (2H, d),
	6 . 7 6 (1H, d), 7 . 0 - 7 . 6 (1 4 H, m),
15	1 0 . 2 9 (1H, s)

#### 実施例 2 6 - B

実施例 6 - B (1) と同様にして、5 - [4 - [(2 - ビフェニルカルボニル) アミノ] ベンゾイル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 1 - 酢酸 3 0 0 mg, (2 - アミノメチル) ピリジン 7 7 mg より、4' - [[5 - [N - (2 - ピリジルメチル) カルバモイルメチル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル] カルボニル] - 2 - フェニルベンズアニリド 3 4 0 g を得た。

融点 2 0 4 - 2 0 7 °C

25 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

$\delta$  : 1 . 8 1 (1H, b), 2 . 0 0 (1H, b),

1 1 6

3. 0 2 (2 H, b), 3. 5 6 (1 H, b),  
 3. 9 2 (1 H, d), 4. 0 9 (1 H, d),  
 4. 4 - 4. 6 (3 H, m), 6. 5 7 (2 H, s),  
 6. 9 8 (1 H, d), 7. 0 - 7. 8 (1 6 H, m),  
 5 8. 4 7 (1 H, d), 8. 6 3 (1 H, b),  
 1 0. 2 4 (1 H, s)

質量スペクトル (F A B) 5 9 6 ( $M^+ + 1$ )

#### 実施例 2 7 - B

実施例 6 - B (1) と同様にして、5 - [4 - [(2 - ビフェニ  
 10 ルカルボニル) アミノ] ベンゾイル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒ  
 ドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 1 - 酢酸 3 0 0 m g, ジ  
 メチルアミン塩酸塩 1 0 0 m g より、4' - [[5 - (N, N - ジメ  
 チルカルバモイルメチル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H  
 - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル] カルボニル] - 2 - フェ  
 15 ニルベンズアニリド 1 4 0 m g を得た。

融点 > 2 3 0 °C

元素分析値 ( $C_{33}H_{32}N_4O_3 \cdot 1/2H_2O$  として)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	7 3. 1 8	6. 1 4	1 0. 3 4
20 実験値	7 3. 2 8	6. 2 0	9. 9 6

核磁気共鳴スペクトル (DMSO -  $d_6$ , TMS 内部標準)

$\delta$ : 1. 8 3 (1 H, b), 1. 9 4 (1 H, b),  
 2. 8 6 (3 H, s), 3. 0 4 (3 H, s),  
 3. 0 9 (1 H, b), 3. 5 8 (2 H, m),  
 25 4. 1 2 (1 H, d), 4. 2 5 (1 H, d),  
 4. 4 6 (1 H, b), 6. 5 2 (2 H, d),

1 1 7

6. 7 3 (1 H, d),

7. 0 - 7. 6 (1 4 H, m), 1 0. 2 6 (1 H, s)

## 実施例 2 8 - B

実施例 6 - Bと同様にして、5 - [4 - [(2 - ビフェニルカル  
 5 ボニル) アミノ] ベンゾイル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ -  
 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 1 - 酢酸 3 0 0 m g, N, N - ジ  
 メチルエチレンジアミン 7 7  $\mu$  l より、4' - [[5 - [N - (2  
 - ジメチルアミノエチル) カルバモイルメチル] - 2, 3, 4, 5  
 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル] カ  
 10 ルボニル] - 2 - フェニルベンズアニリド 2 6 0 m g を得た。上の  
 化合物 2 5 0 m g とシュウ酸一当量をメタノールに溶解し、溶媒を  
 留去した後、エタノールから再結晶し、4' - [[5 - [N - (ジ  
 メチルアミノエチル) カルバモイルメチル] - 2, 3, 4, 5 - テ  
 トラヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル] カルボ  
 15 ニル] - 2 - フェニルベンズアニリド - シュウ酸塩 2 4 0 m g を得  
 た。

融点 2 2 5 - 2 2 7 °C

元素分析値 ( $C_{35}H_{37}N_5O_3 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 1/2H_2O$  として)

		C (%)	H (%)	N (%)
20	計算値	6 4. 9 9	6. 0 4	1 0. 2 4
	実験値	6 5. 0 9	5. 8 6	1 0. 4 4

核磁気共鳴スペクトル (DMSO -  $d_6$ , TMS 内部標準)

$\delta$  : 1. 8 2 (1 H, b), 1. 9 8 (1 H, b),  
 2. 5 0 (6 H, s), 3. 0 0 (4 H, b),  
 25 3. 4 1 (2 H, b), 3. 5 4 (1 H, b),  
 3. 8 5 (1 H, d), 4. 0 0 (1 H, d),

1 1 8

4. 5 1 (1 H, b), 6. 5 5 (2 H, b),  
 6. 8 4 (1 H, d), 7. 0 - 7. 6 (1 4 H, m),  
 8. 1 6 (1 H, b), 1 0. 2 8 (1 H, s)

## 実施例 2 9 - B

5 実施例 6 - B (1) と同様にして、5 - [4 - [(2 - ビフェニ  
 ルカルボニル) アミノ] ベンゾイル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒ  
 ドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 1 - 酢酸 3 0 0 m g, 4  
 - ジメチルアミノピペリジン 9 1 m g より、4' - [[5 - [(4  
 - ジメチルアミノピペリジノ) カルボニルメチル] - 2, 3, 4,  
 10 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル]  
 カルボニル] - 2 - フェニルベンズアニリド 1 6 0 m g を得た。

融点 2 1 2 - 2 1 5 °C

元素分析値 (C<sub>38</sub>H<sub>41</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O として)

		C (%)	H (%)	N (%)
15	計算値	7 2. 0 1	6. 8 4	1 1. 0 5
	実験値	7 2. 0 9	6. 5 9	1 0. 9 9

核磁気共鳴スペクトル (C D C l<sub>3</sub>, T M S 内部標準)

δ : 1. 4 4 (2 H, m), 1. 7 5 (1 H, m),  
 1. 8 7 (2 H, m), 2. 0 5 (1 H, m),  
 20 2. 2 5 (2 H, s), 2. 2 8 (3 H, s),  
 2. 3 1 (1 H, m), 2. 5 - 2. 7 (1 H, m),  
 2. 9 - 3. 3 (3 H, m), 3. 4 9 (1 H, m),  
 3. 9 - 7. 2 (3 H, m), 4. 6 1 (2 H, m),  
 6. 5 - 7. 6 (1 6 H, m), 7. 8 4 (1 H, d)

## 25 実施例 3 0 - B

2 - フェニル安息香酸 3 8 0 m g のジクロロメタン溶液 1 0 m l

に、N，N-ジメチルホルムアミド1滴を加えた後、氷冷下、オキザリルクロライド0.26mlを滴下し、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去した後再びジクロロメタン10mlを加え、1-(4-アミノベンゾイル)-5-[2-(1-ピロリジニル)エチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン550mg、トリエチルアミン0.21mlのジクロロメタン溶液15mlに氷冷下で滴下し、1時間攪拌した。反応液を氷水に加えた後アルカリ性とし、ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタンを水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。クロロホルム/メタノール=20/1で溶出される画分より、2-フェニル-4'-[[5-[2-(1-ピロリジニル)エチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-1-イル]カルボニル]ベンズアニリド640mgを得た。上の化合物820mgをクロロホルムに溶かし、4N塩酸/酢酸エチル溶液1mlを加えた後、溶媒を留去した。残留物をエタノールから再結晶し、二塩酸塩440mgを得た。

融点148-155℃

元素分析値 ( $C_{26}H_{28}N_4O_2 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
20 計算値	64.31	6.48	8.57	10.85
実験値	64.40	6.36	8.64	10.99

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

$\delta$ : 1.69 (1H, b), 1.84 (2H, b),  
 1.99 (3H, b), 2.79 (1H, b),  
 25 3.07 (3H, b), 3.4-3.7 (6H, m),

120

3. 77 (1H, b), 4. 43 (1H, b),  
 6. 67 (2H, d), 7. 03 (2H, d),  
 7. 14 (1H, m), 7. 3-7. 7 (11H, m),  
 10. 31 (1H, s)

## 5 実施例 31-B

実施例 30-B と同様にして、1-(4-アミノベンゾイル)-  
 5-(2-ピペリジノエチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-  
 1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 570mg, 2-フェニル安息香  
 酸 380mg より、2-フェニル-4'-[[5-(2-ピペリジ  
 10 ノエチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベン  
 ゾジアゼピン-1-イル]カルボニル]ベンズアニリド-塩酸塩  
 450mg を得た。

融点 195-200℃

元素分析値 ( $C_{38}H_{38}N_4O_2 \cdot HCl \cdot 2H_2O$  として)

15		C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
	計算値	68.50	6.87	8.88	5.62
	実験値	68.31	6.43	9.00	5.72

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準)

$\delta$ : 1. 33 (1H, b), 1. 6-1. 7 (6H, m),  
 20 1. 95 (1H, b), 2. 76 (1H, b),  
 2. 97 (3H, b), 3. 30 (2H, m),  
 3. 47 (3H, b), 3. 64 (1H, b),  
 3. 84 (1H, b), 4. 42 (1H, b),  
 6. 67 (2H, d), 7. 02 (2H, d),  
 25 7. 14 (1H, m), 7. 3-7. 7 (11H, m),  
 10. 31 (1H, s)

1 2 1

## 実施例 3 2 - B

実施例 3 0 - B と同様にして、1 - (4 - アミノベンゾイル) -  
 5 - (3 - ピペリジノプロピル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ  
 5 香酸 3 3 0 m g より、2 - フェニル安息  
 香酸 3 3 0 m g より、2 - フェニル - 4' - [ [ 5 - (3 - ピペリ  
 ジノプロピル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 5 -  
 ベンゾジアゼピン - 1 - イル ] カルボニル ] ベンズアニリド二塩酸  
 塩 5 2 0 m g を得た。

融点 1 4 5 - 1 5 2 °C

10 元素分析値 (C<sub>37</sub>H<sub>48</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> · 2HCl · 3H<sub>2</sub>O として)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
計算値	6 3 . 5 1	6 . 9 1	8 . 0 1	1 0 . 1 3
実験値	6 3 . 8 7	6 . 3 7	8 . 1 3	9 . 8 0

核磁気共鳴スペクトル (DMSO - d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

15 δ : 1 . 3 6 (1 H, b), 1 . 6 - 1 . 7 (6 H, m),  
 2 . 0 5 (3 H, m), 2 . 8 1 (3 H, m),  
 3 . 0 - 3 . 2 (4 H, m), 3 . 3 5 (2 H, d),  
 3 . 4 5 (2 H, b), 4 . 4 3 (1 H, b),  
 6 . 6 3 (2 H, b), 7 . 0 2 (3 H, m),  
 20 7 . 1 4 (1 H, m), 7 . 3 - 7 . 7 (1 1 H, m),  
 1 0 . 3 3 (1 H, s)

## 実施例 3 3 - B

2 - フェニル安息香酸 2 9 5 m g のジクロロメタン溶液 1 0 m l  
 に、N, N - ジメチルホルムアミド 1 滴を加えた後、氷冷下、オキ  
 25 ザリルクロライド 0 . 2 1 m l を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。  
 溶媒を留去した後再びジクロロメタン 1 0 m l を加え、1 - (4 -

1 2 2

アミノベンゾイル) - 5 - [2 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル)  
 エチル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1, 5 - ベンゾ  
 ジアゼピン 470 mg, トリエチルアミン 0.17 ml のジクロロ  
 5 メタン溶液 15 ml に氷冷下で滴下し, 1 時間攪拌した。反応液を  
 氷水に加えた後アルカリ性とし, ジクロロメタンで抽出した。ジク  
 ロロメタンを水洗, 飽和食塩水洗し, 無水硫酸マグネシウムで乾燥  
 後, 溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー  
 で精製した。クロロホルム/メタノール = 20/1 で溶出される  
 画分より, 4' - [[5 - [2 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル)  
 10 エチル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1, 5 - ベンゾ  
 ジアゼピン - 1 - イル] カルボニル] - 2 - フェニルベンズアエリ  
 ド 460 mg を得た。上の化合物 440 mg をクロロホルムに溶か  
 し, 4 N 塩酸/酢酸エチル溶液 1 ml を加えた後, 溶媒を留去した。  
 残留物をエタノールから再結晶し, 二塩酸塩 380 mg を得た。

15 ○フリーベース

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

δ : 1.82 (1H, b), 2.02 (1H, b),  
 2.29 (3H, s), 2.4 - 2.7 (12H, m),  
 2.88 (1H, b), 3.14 (1H, b),  
 20 3.27 (1H, m), 3.51 (2H, m),  
 4.58 (1H, b), 6.54 (2H, m),  
 6.80 (1H, s), 6.88 (2H, d),  
 6.94 (1H, d), 7.10 (3H, m),  
 7.3 - 7.7 (7H, m), 7.85 (1H, d)

25 質量スペクトル (FAB) 574 (M<sup>+</sup> + 1)

○二塩酸塩 (化学構造式は後記表に記載する。)



1 2 3

融点 202-210℃

元素分析値 (C<sub>38</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> · 2HCl · 3H<sub>2</sub>Oとして)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
計算値	61.71	6.76	9.99	10.12
5 実験値	61.50	6.21	9.98	10.27

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ : 1.70 (1H, b), 1.95 (1H, b),  
 2.80 (3H, s), 3.2-3.9 (14H, m),  
 4.44 (1H, b), 6.66 (2H, m),  
 10 7.03 (2H, m), 7.13 (2H, m),  
 7.3-7.7 (11H, m)

## 実施例34-B

実施例30-Bと同様にして、1-(4-アミノベンゾイル)-  
 5-[2-(4-ジメチルアミノピペリジノ)エチル]-2,3,  
 15 4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン380mg,  
 2-フェニル安息香酸210mgより、4'-[[5-[2-(4-  
 ジメチルアミノピペリジノ)エチル]-2,3,4,5-テトラ  
 ヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-1-イル]カルボニル]  
 -2-フェニルベンズアニリド二塩酸塩250mgを得た。

20 融点 172-180℃

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ : 1.70 (1H, b), 1.9-2.3 (6H, m),  
 2.69 (6H, s), 3.06 (3H, b),  
 3.35 (3H, b), 3.50 (2H, b),  
 25 3.71 (1H, b), 3.84 (2H, m),  
 4.44 (1H, b), 6.66 (2H, m),

1 2 4

7. 0 3 (2 H, m), 7. 1 5 (2 H, m),

7. 3 - 7. 7 (1 1 H, m), 1 0. 3 3 (1 H, s)

質量スペクトル (F A B) 6 0 2 ( $M^+ + 1$ )

## 実施例 3 5 - B

5 実施例 3 0 - B と同様にして、1 - (4 - アミノベンゾイル) -  
5 - [2 - (4 - ピペリジノピペリジノ) エチル] - 2, 3, 4,  
5 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 6 0 0 m g, 2  
- フェニル安息香酸 3 1 0 m g より、2 - フェニル - 4' - [ [5  
10 - [2 - (4 - ピペリジノピペリジノ) エチル] - 2, 3, 4, 5  
- テトラヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル] カ  
ルボニル] ベンズアニリド二塩酸塩 6 1 0 m g を得た。

融点 2 0 6 - 2 1 2 °C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO -  $d_6$ , TMS 内部標準)

15  $\delta$  : 1. 3 8 (1 H, b), 1. 7 - 2. 0 (7 H, m),  
2. 1 - 2. 4 (4 H, m), 2. 7 - 3. 0 (3 H, m),  
3. 0 7 (3 H, b), 3. 3 3 (5 H, m),  
3. 4 7 (2 H, b), 3. 7 0 (1 H, b),  
3. 8 4 (2 H, b), 4. 4 4 (1 H, b),  
6. 6 6 (2 H, m), 7. 0 3 (2 H, m),  
20 7. 1 5 (2 H, m), 7. 3 - 7. 7 (1 1 H, m),  
1 0. 3 4 (1 H, s)

質量スペクトル (F A B) 6 4 2 ( $M^+ + 1$ )

## 実施例 3 6 - B

25 参考例 4 4 - B と同様にして、1 - (2 - ジメチルアミノエチル)  
- 5 - (4 - ニトロベンゾイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ  
- 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン 5 1 0 m g より、1 - (4 - ア

## 125

ミノベンゾイル) - 5 - (2-ジメチルアミノエチル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 550 mg を得た。更に、実施例 30-B と同様にして、上の化合物 550 mg, 2-フェニル安息香酸 390 mg より、4' - [[5 - (2-ジメチルアミノエチル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル] カルボニル] - 2-フェニルベンズアニリド-塩酸塩 410 mg を得た。

融点 153 - 156 °C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

10         $\delta$  : 1.68 (1H, b), 1.96 (1H, b),  
          2.81 (6H, s), 3.01 (1H, b),  
          3.33 (2H, b), 3.55 (4H, m),  
          3.77 (1H, b), 4.42 (1H, b),  
          6.64 - 7.56 (18H, m)

15        質量スペクトル (FAB) 519 (M<sup>+</sup> + 1)

実施例 37-B

参考例 44-B と同様にして、1 - (2-ジエチルアミノエチル) - 5 - (4-ニトロベンゾイル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 850 mg より、1 - (4-アミノベンゾイル) - 5 - (2-ジエチルアミノエチル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 490 mg を得た。更に、実施例 30-B と同様にして、上の化合物 490 mg, 2-フェニル安息香酸 400 mg より、4' - [[5 - (2-ジエチルアミノエチル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル] カルボニル] - 2-フェニルベンズアニリド-塩酸塩 760 mg を得た。

1 2 6

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

5         $\delta$  : 1. 16 - 1. 23 (6H, m), 1. 69 (1H, b),  
          1. 99 (1H, b), 2. 79 (1H, b),  
          3. 02 (1H, b), 3. 19 - 3. 25 (6H, m),  
          3. 49 (2H, b), 3. 83 (2H, b),  
          4. 41 (1H, b), 6. 65 - 7. 58 (18H, m)

質量スペクトル (FAB) 547 (M<sup>+</sup> + 1)

## 実施例 38-B

10        参考例 44-Bと同様にして、1-(2-ジイソプロピルアミノ  
          エチル)-5-(4-ニトロベンゾイル)-2, 3, 4, 5-テト  
          ラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン590mgより、1-  
          (4-アミノベンゾイル)-5-(2-ジイソプロピルアミノエチ  
          ル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジア  
 15        ゼピン500mgを得た。更に、上の化合物500mg, 2-フェ  
          ニル安息香酸370mgより、4'-[[5-(2-ジイソプロピ  
          ルアミノエチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-  
          ベンゾジアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-フェニルベン  
          ズアニリド-塩酸塩570mgを得た。

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

20         $\delta$  : 1. 24 - 1. 37 (12H, m), 1. 70 (1H, b),  
          1. 99 (1H, b), 2. 82 (1H, b),  
          3. 01 (1H, b), 3. 19 (1H, b),  
          3. 58 (2H, m), 3. 80 (4H, b),  
          4. 43 (1H, b), 6. 68 - 6. 72 (2H, m),  
 25        7. 03 - 7. 58 (16H, m)

質量スペクトル (FAB) 574 (M<sup>+</sup> + 1)

1 2 7

## 実施例 3 9 - B

4' - [ [ 5 - ( 2 - クロロエチル ) - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラ  
ヒドロ - 1 H - 1 , 5 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル ] カルボニル ]  
- 2 - フェニルベンズアニリド 3 5 0 m g をアセトニトリル 2 m l  
5 に溶解し , 1 - メチルホモピペラジン 2 m l を加え , 4 時間加熱還  
流した。反応液を留去した後 , 水を加え , 生じた沈澱を濾取 , 水洗  
した。得られた沈澱をクロロホルムに溶解 , 飽和食塩水洗し , 無水  
硫酸マグネシウムで乾燥後 , 溶媒を留去した。残留物をシリカゲル  
カラムクロマトグラフィーで精製した。クロロホルム / メタノール  
10 / アンモニア水 = 1 0 / 1 / 0 . 1 で溶出される画分より , 4' -  
[ [ 5 - [ 2 - ( 4 - メチルヘキサヒドロ - 1 , 4 - ジアゼピン -  
1 - イル ) エチル ] - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 ,  
5 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル ] カルボニル ] - 2 - フェニルベ  
ンズアニリド 3 0 0 m g を得た。上の化合物 2 8 0 m g をクロロホルム  
15 に溶かし , 4 N 塩酸 / 酢酸エチル溶液 0 . 5 m l を加えた後 ,  
溶媒を留去した。残留物をエタノールから再結晶し , 二塩酸塩 280  
m g を得た。

## ○フリーベース

核磁気共鳴スペクトル ( C D C l <sub>3</sub> , T M S 内部標準 )

20  $\delta$  : 1 . 8 3 ( 3 H , m ) , 2 . 0 2 ( 1 H , b ) ,  
2 . 3 7 ( 3 H , s ) , 2 . 6 4 ( 4 H , m ) ,  
2 . 7 - 2 . 9 ( 7 H , m ) , 3 . 1 4 ( 1 H , b ) ,  
3 . 2 3 ( 1 H , m ) , 3 . 5 0 ( 2 H , m ) ,  
4 . 5 9 ( 1 H , b ) , 6 . 5 5 ( 2 H , m ) ,  
25 6 . 7 - 6 . 9 ( 4 H , m ) , 7 . 0 9 ( 3 H , m ) ,  
7 . 3 - 7 . 7 ( 7 H , m ) , 7 . 8 5 ( 1 H , d )

1 2 8

質量スペクトル (FAB) 588 ( $M^+ + 1$ )

○二塩酸塩 (化学構造式は後記表に記載する。)

融点 177-183°C

元素分析値 ( $C_{37}H_{41}N_5O_2 \cdot 2HCl \cdot 2H_2O$ として)

5	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
計算値	63.79	6.80	10.05	10.18
実験値	63.53	6.78	10.06	10.48

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

	$\delta$ : 1.70 (1H, b), 1.95 (1H, b),
10	2.19 (2H, b), 2.78 (3H, s),
	3.01 (1H, b), 3.4-3.5 (10H, m),
	3.78 (4H, b), 4.45 (1H, b),
	6.66 (2H, d), 7.03 (2H, d),
	7.14 (1H, s), 7.3-7.7 (11H, m),
15	10.32 (1H, s)

## 実施例 40-B

5-[4-[(2-ビフェニルカルボニル)アミノ]ベンゾイル]  
 -2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン  
 -1-酢酸 504 mg, 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 160  
 20 mg, 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジ  
 イミド塩酸塩 230 mg のテトラヒドロフラン溶液 50 ml に 1-  
 メチルホモピペラジン 140 mg を加え、室温下で 18 時間攪拌し  
 た。反応液を留去し、残留物をクロロホルムで抽出した。クロロホ  
 ルムを飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留  
 25 去し、酢酸エチルから結晶化し、4'-[[5-[(4-メチルヘ  
 キサヒドロ-1, 4-ジアゼピン-1-イル)カルボニルメチル]

1 2 9

-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-フェニルベンズアニリド 550 mgを得た。上の化合物 530 mgをクロロホルムに溶かし、4N塩酸/酢酸エチル溶液 1 mlを加えた後、溶媒を留去した。残留物をエタノールから再結晶し、一塩酸塩 330 mgを得た。

## ○フリーベース

核磁気共鳴スペクトル (CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

δ : 1.92 (3H, m), 2.04 (1H, b),  
 2.38 (3H, s), 2.65 (4H, m),  
 3.15 (2H, m), 3.5-3.9 (5H, m),  
 4.00 (1H, d), 4.14 (1H, d),  
 4.61 (1H, b), 6.57 (2H, m),  
 6.78 (1H, d), 6.89 (3H, m),  
 7.09 (3H, m), 7.3-7.6 (7H, m),  
 7.84 (1H, d)

質量スペクトル (FAB) 602 (M<sup>+</sup> + 1)

## ○一塩酸塩

融点 170-176°C

核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

δ : 1.83 (1H, b), 2.05 (2H, b),  
 2.77 (3H, s), 3.0-3.7 (9H, m),  
 4.0-4.6 (4H, b), 6.53 (2H, s),  
 6.77 (1H, d), 7.03 (1H, m),  
 7.14 (2H, m), 7.2-7.6 (11H, m),  
 10.29 (1H, s)

質量スペクトル (FAB) 602 (M<sup>+</sup> + 1)

## 実施例 41-B

実施例 40-Bと同様にして、5-[4-[(2-ビフェニルカルボニル)アミノ]ベンゾイル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-1-酢酸300mg, N, N, N'-トリメチルエチレンジアミン90 $\mu$ lより、4'-[[5-[ [N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-メチルカルバモイル]メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-1-イル]カルボニル]-2-フェニルベンズアニリド290mgを得た。上の化合物270mgとシュウ酸一当量をメタノールに溶解し、溶媒を留去した後、アセトニトリルから再結晶し、一シュウ酸塩190mgを得た。

融点 170-180 $^{\circ}$ C

元素分析値 ( $C_{38}H_{39}N_5O_3 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 2H_2O$ として)

		C (%)	H (%)	N (%)
15	計算値	63.76	6.34	9.78
	実験値	63.44	6.09	9.64

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

	$\delta$ : 1.84 (1H, b), 1.95 (1H, b),
	2.77 (6H, s), 3.04 (4H, b),
20	3.18 (1H, b), 3.64 (1H, b),
	4.13 (1H, d), 4.29 (1H, d),
	4.48 (1H, b), 6.52 (2H, s),
	6.75 (1H, d), 7.00 (1H, m),
	7.15 (2H, d), 7.3-7.6 (11H, m),
25	10.30 (1H, s)

## 実施例 42-B



1 3 1

2-フェニル安息香酸 4.35 g のジクロロメタン溶液 50 ml に、N,N-ジメチルホルムアミド 1 滴を加えた後、氷冷下、オキザリルクロライド 3.2 ml を滴下し、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去した後再びジクロロメタン 30 ml を加え、1-(4-アミノベンゾイル)-5-(3-ピリジルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン 6.56 g、トリエチルアミン 2.55 ml のジクロロメタン溶液 200 ml に氷冷下で滴下し、室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷水に加えた後、ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタンを水洗、飽和食塩水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残留物を酢酸エチルより結晶化させる事により、2-フェニル-4'-[[5-(3-ピリジルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-1-イル]カルボニル]ベンズアニリド 8.86 g を得た。上の化合物 7.86 g をクロロホルムに溶解し、4 N 塩酸/酢酸エチル溶液 5 ml を加えた後、溶媒を留去した。残留物をエタノール/酢酸エチルから再結晶し、一塩酸塩 6.41 g を得た。

融点 170-177°C

元素分析値 ( $C_{33}H_{30}N_4O_2 \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$  として)

20	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
計算値	71.97	5.52	9.59	6.07
実験値	72.22	5.38	9.65	6.18

核磁気共鳴スペクトル (DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準)

25	$\delta$ : 1.72 (1H, b), 1.89 (1H, b),
	2.85 (1H, b), 3.02 (1H, b),
	3.38 (1H, b), 4.48 (2H, m),

1 3 2

4. 78 (1H, d), 6. 67 (2H, m),  
 6. 97 (2H, d), 7. 1-7. 6 (13H, m),  
 7. 96 (1H, dd), 8. 50 (1H, d),  
 8. 80 (1H, d), 8. 94 (1H, s),  
 5 10. 29 (1H, s)

## 実施例 43-B

実施例 1-B と同様にして、1-(4-アミノベンゾイル)-5-(3-ピリジルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン 290 mg, 2-(4-メチルフェニル)安息香酸 200 mg より、2-(4-メチルフェニル)-4'-  
 10 -[[5-(3-ピリジルメチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル]カルボニル]ベンズアニリド 250 mg を得た。

融点 223-227℃

15 元素分析値 (C<sub>36</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> · 1/2H<sub>2</sub>O として)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	76.98	5.92	9.97
実験値	76.91	5.97	9.83

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

20 δ: 1. 78 (1H, b), 1. 96 (1H, b),  
 2. 35 (3H, s), 2. 80 (1H, b),  
 3. 11 (1H, b), 3. 33 (1H, b),  
 4. 27 (1H, d), 4. 55 (1H, d),  
 4. 64 (1H, b), 6. 66 (2H, m),  
 25 7. 0-7. 5 (16H, m), 7. 78 (2H, dd)

## 実施例 44-B

1 3 3

実施例 1-B と同様にして、1-(4-アミノベンゾイル)-5-(4-ピリジルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン 290 mg, 2-(4-メチルフェニル)安息香酸 200 mg より、2-(4-メチルフェニル)-4'-5-[ [5-(4-ピリジルメチル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン-1-イル]カルボニル]ベンズアニリド 100 mg を得た。

融点 > 230°C

元素分析値 (C<sub>33</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·1/3H<sub>2</sub>O として)

10		C (%)	H (%)	N (%)
	計算値	77.40	5.89	10.03
	実験値	77.39	5.92	9.79

核磁気共鳴スペクトル (CDC1<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

	δ : 1.83 (1H, b), 2.05 (1H, b),
15	2.34 (3H, s), 2.84 (1H, b),
	3.13 (1H, b), 3.37 (1H, b),
	4.29 (1H, d), 4.57 (1H, d),
	4.70 (1H, b), 6.66 (2H, m),
	6.9-7.5 (15H, m), 7.81 (1H, d),
20	8.57 (2H, d)

実施例 45-B

実施例 42-B と同様にして、1-(4-アミノベンゾイル)-5-[ (1-メチル-1H-2-イミダゾリル)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾジアゼピン 290 mg, 2-フェニル安息香酸 190 mg より、4'-[[5-[ (1-メチル-1H-2-イミダゾリル)メチル]-2,3,4,

1 3 4

5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル] カルボニル] -2-フェニルベンズアニリド-塩酸塩 300 mg を得た。

融点 > 230 °C

5 核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

$\delta$  : 1.67 (1H, b), 1.99 (1H, m),  
 2.90 (1H, m), 3.12 (1H, m),  
 3.33 (1H, m), 3.85 (3H, s),  
 4.37 (1H, m), 4.69 (1H, d),  
 10 5.02 (1H, d), 6.66-6.9 (4H, m),  
 7.1-7.8 (15, m), 10.31 (1H, s)

質量スペクトル (FAB) 542 (M<sup>+</sup> + 1)

実施例 46-B

実施例 39-B と同様にして, 4' - [[5-(2-クロロエチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5, -ベンゾジアゼピン-1-イル] カルボニル] -2-フェニルベンズアニリド  
 15 333 mg、イミダゾール 445 mg より, 4' - [[5-[2-(1H-1-イミダゾリル)エチル]-2, 3, 4, 5-テトラヒ  
 ドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル] カルボニル]  
 20 -2-フェニルベンズアニリド-塩酸塩 117 mg を得た。

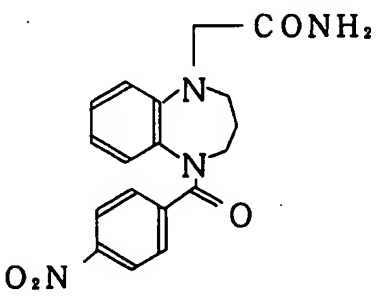
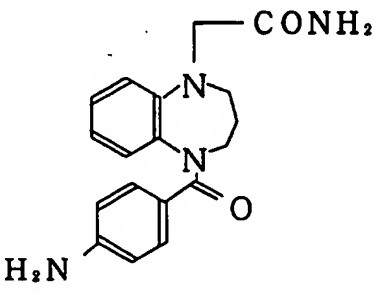
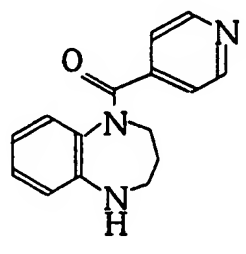
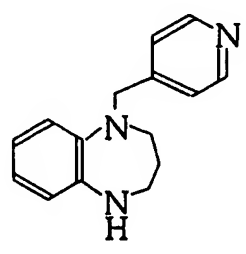
核磁気共鳴スペクトル (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準)

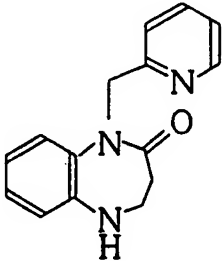
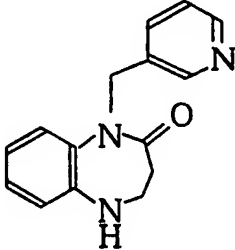
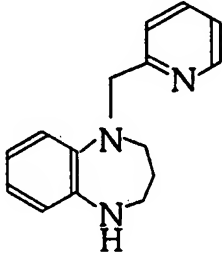
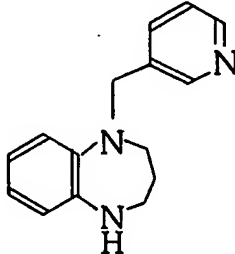
$\delta$  : 1.67 (1H, b), 1.91 (1H, b),  
 2.73 (1H, b), 2.97 (1H, b),  
 3.8-3.9 (3H, m), 4.4-4.5 (2H, m),  
 25 4.58 (1H, b), 6.5-6.7 (3H, m),  
 7.0-7.6 (17H, m), 7.90 (1H, s)

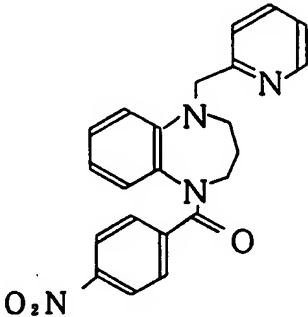
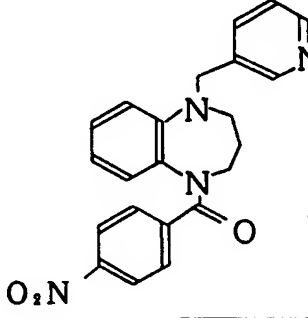
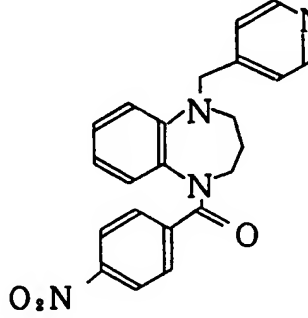
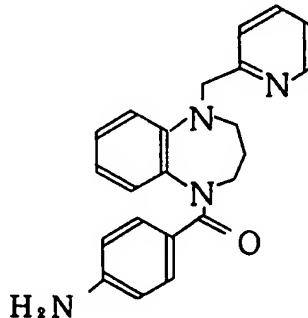
1 3 5

質量スペクトル (FAB) 542 ( $M^+ + 1$ )

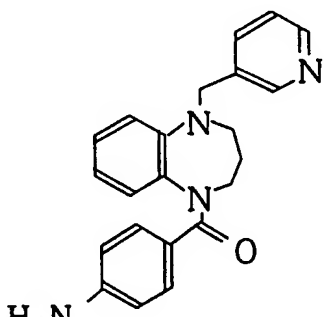
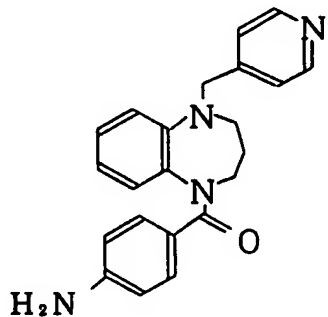
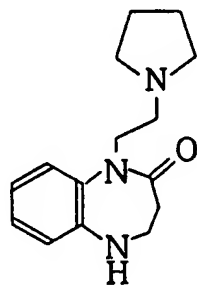
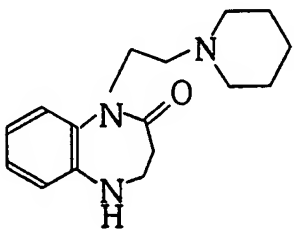
以下、表 6 に上記参考例及び実施例により得られた化合物の化学構造式を掲記する。

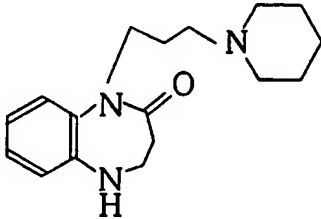
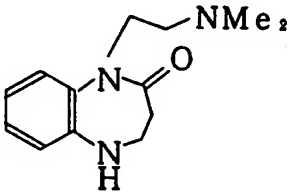
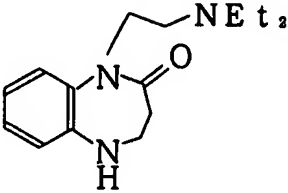
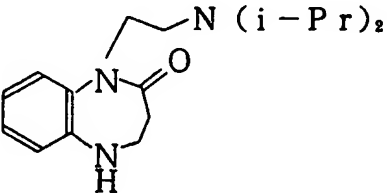
参考例 番 号	化 学 構 造 式
1-B	 <chem>NC(=O)N1CCc2ccccc2N1C(=O)c3ccc([N+](=O)[O-])cc3</chem>
2-B	 <chem>NC(=O)N1CCc2ccccc2N1C(=O)c3ccc(N)cc3</chem>
3-B	 <chem>O=C(N1CCc2ccccc2N1)c3ccncc3</chem>
4-B	 <chem>N1CCc2ccccc2N1CNc3ccncc3</chem>

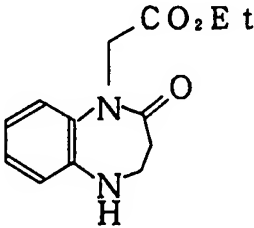
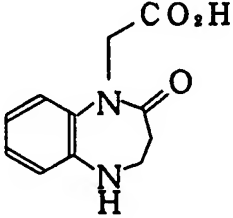
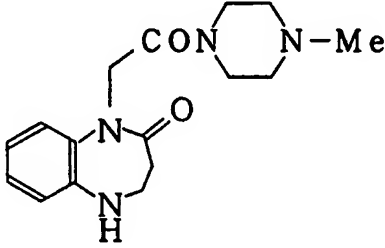
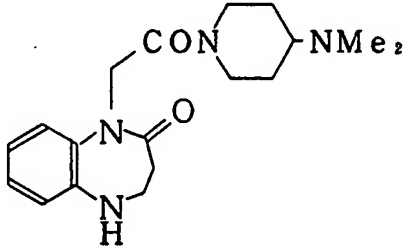
参考例 番 号	化 学 構 造 式
5-B	
6-B	
7-B	
8-B	

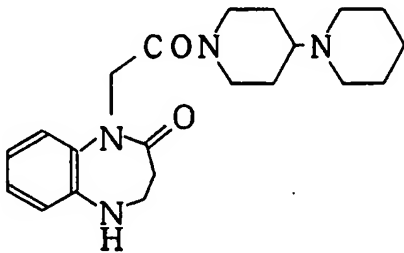
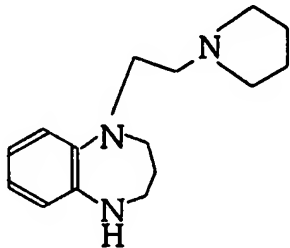
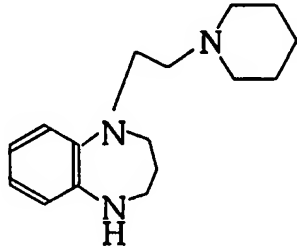
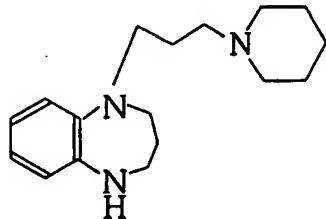
参考例 番 号	化 学 構 造 式
9-B	 <chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)C(=O)N2CCc3ccccc3N2Cc4cccnc4</chem>
10-B	 <chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)C(=O)N2CCc3ccccc3N2Cc4cccnc4</chem>
11-B	 <chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)C(=O)N2CCc3ccccc3N2Cc4cccnc4</chem>
12-B	 <chem>Nc1ccc(cc1)C(=O)N2CCc3ccccc3N2Cc4cccnc4</chem>

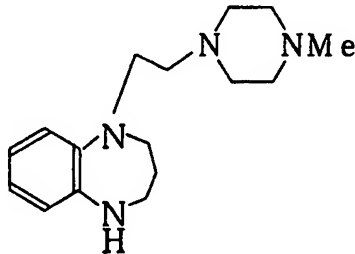
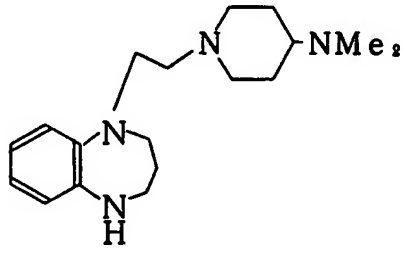
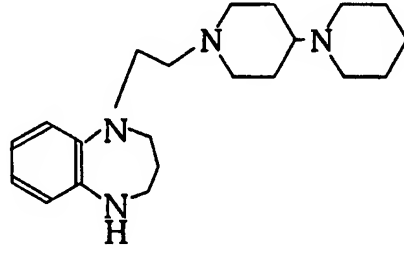
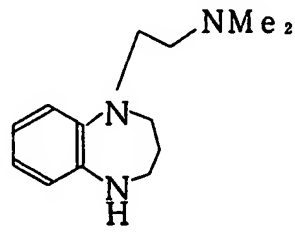


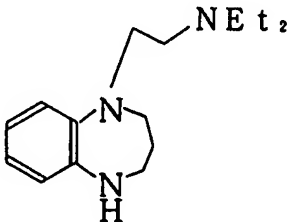
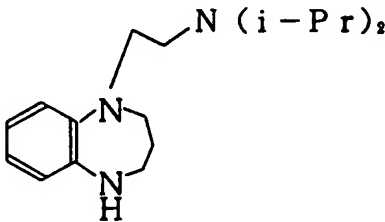
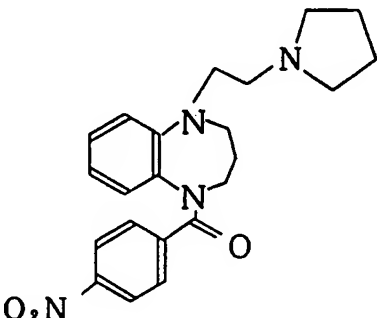
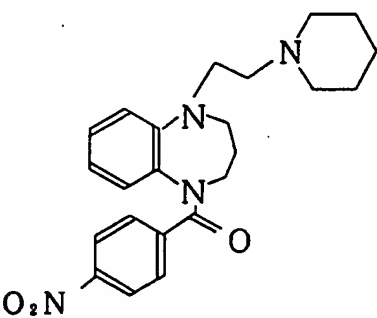
参考例 番 号	化 学 構 造 式
13-B	
14-B	
15-B	
16-B	

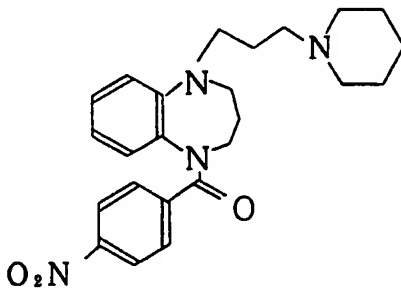
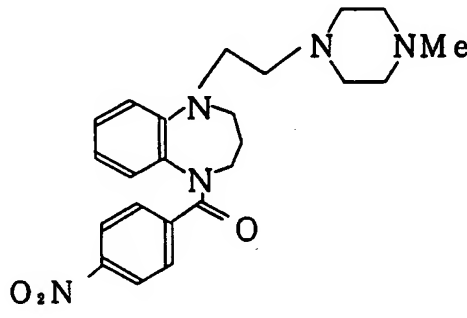
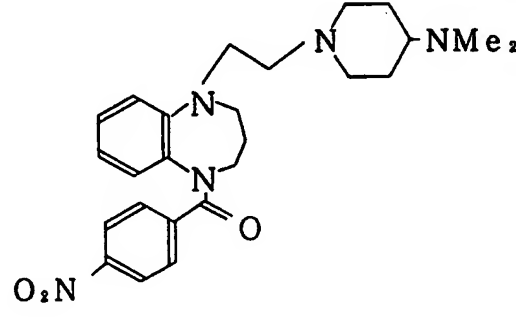
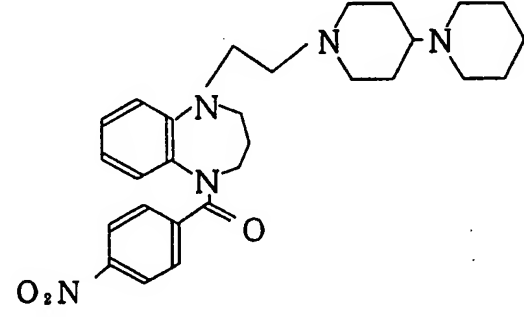
参考例 番 号	化 学 構 造 式
17-B	 <chem>O=C1CNc2ccccc2N1CCCN3CCCCC3</chem>
18-B	 <chem>CN(C)CC1=NC(=O)Nc2ccccc21</chem>
19-B	 <chem>CCN(CC)CC1=NC(=O)Nc2ccccc21</chem>
20-B	 <chem>CC(C)N(CC)CC1=NC(=O)Nc2ccccc21</chem>

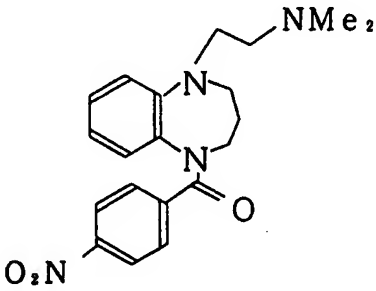
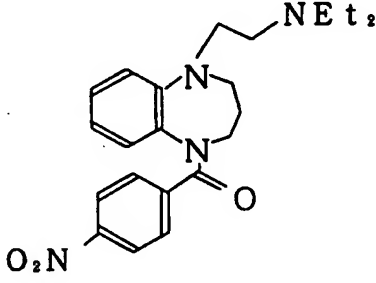
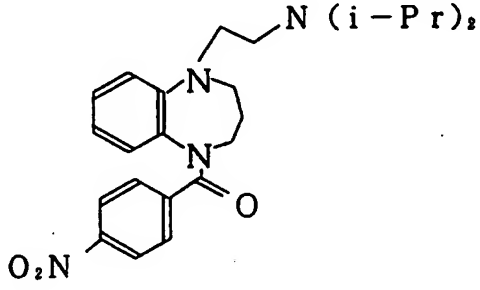
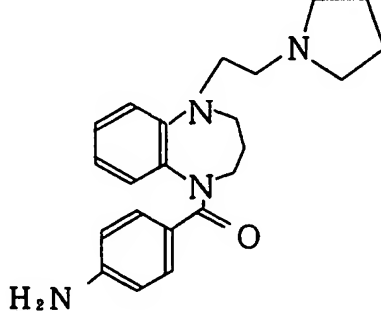
参考例 番 号	化 学 構 造 式
21-B	 <chem>CCOC(=O)CN1C(=O)CNc2ccccc12</chem>
22-B	 <chem>OC(=O)CN1C(=O)CNc2ccccc12</chem>
23-B	 <chem>CN1CCN(CC1)C(=O)CN2C(=O)Nc3ccccc23</chem>
24-B	 <chem>CN(C)C1CCN(CC1)C(=O)CN2C(=O)Nc3ccccc23</chem>

参考例 番 号	化 学 構 造 式
25-B	 <chem>O=C1CNc2ccccc2N1Cc3ccc(cc3)N4CCCCC4</chem>
26-B	 <chem>C1CNc2ccccc2N1CCN3CCCCC3</chem>
27-B	 <chem>C1CNc2ccccc2N1CCN3CCCCC3</chem>
28-B	 <chem>C1CNc2ccccc2N1CCCN3CCCCC3</chem>

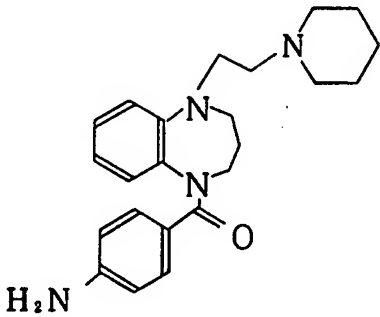
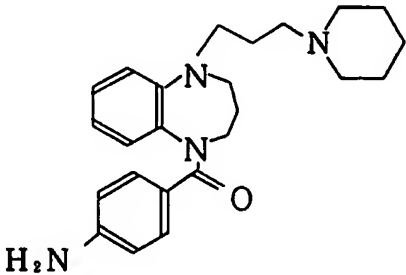
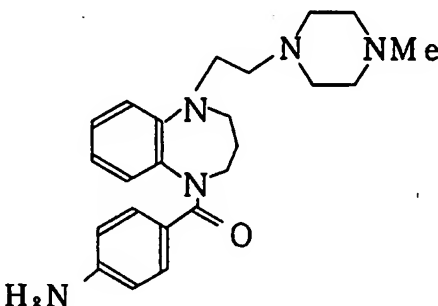
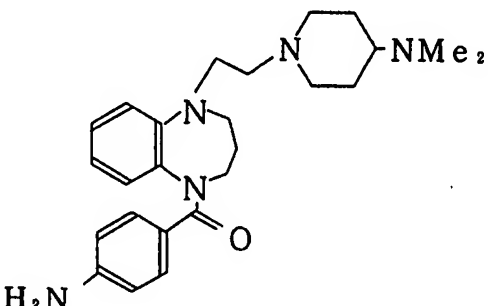
参考例 番 号	化 学 構 造 式
29-B	 <chem>CN1CCN(CC1c2ccccc2N3CCCCC3)CCN4CCCCC4</chem>
30-B	 <chem>CN(C)C1CCN(CC1c2ccccc2N3CCCCC3)CCN4CCCCC4</chem>
31-B	 <chem>C1CCN(CC1c2ccccc2N3CCCCC3)CCN4CCCCC4N5CCCCC5</chem>
32-B	 <chem>CN(C)CCN1CCCCC1c2ccccc2N3CCCCC3</chem>

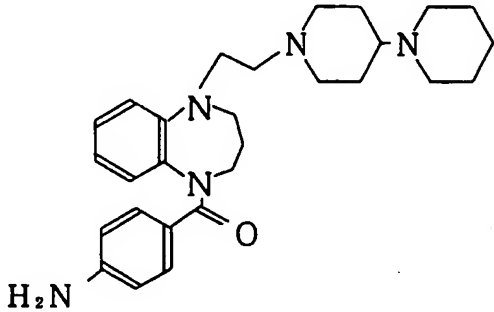
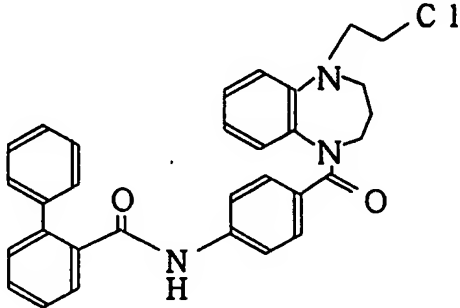
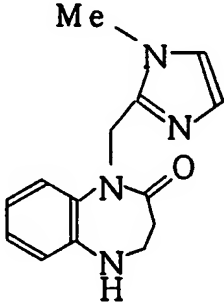
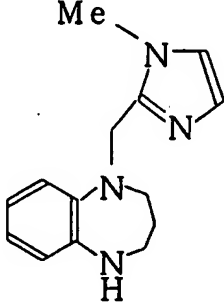
参考例 番 号	化 学 構 造 式
33-B	 <chem>CCN(CC)CCN1Cc2ccccc2C1</chem>
34-B	 <chem>CC(C)N(CC)CCN1Cc2ccccc2C1</chem>
35-B	 <chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)C(=O)N2Cc3ccccc3N2CCN4CCCC4</chem>
36-B	 <chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)C(=O)N2Cc3ccccc3N2CCN4CCCCC4</chem>

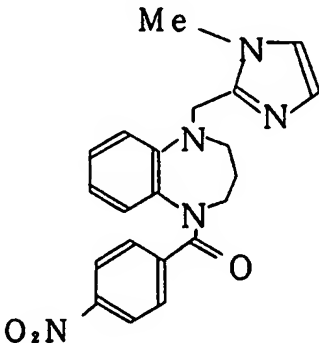
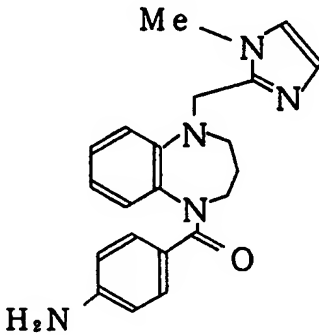
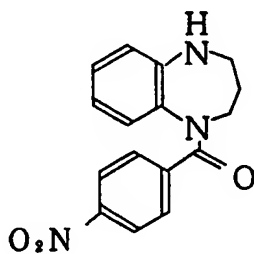
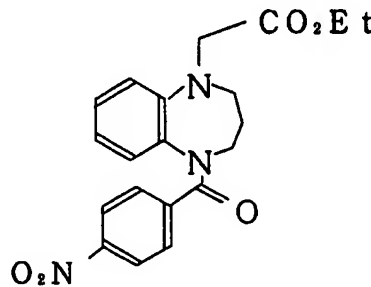
参考例 番 号	化 学 構 造 式
37-B	 <chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)C(=O)N2C(=O)N(CCCN3CCCCC3)c4ccccc24</chem>
38-B	 <chem>CN1CCCCC1N(CCC2C(=O)N3C(=O)N(C4=CC=CC=C4C(=O)N5[N+](=O)[O-]C=C5)c6ccccc236</chem>
39-B	 <chem>CN(C)C1CCN(CCC2C(=O)N3C(=O)N(C4=CC=CC=C4C(=O)N5[N+](=O)[O-]C=C5)c6ccccc236)CC1</chem>
40-B	 <chem>C1CCN(CCC2C(=O)N3C(=O)N(C4=CC=CC=C4C(=O)N5[N+](=O)[O-]C=C5)c6ccccc236)CC1N7CCCCC7</chem>

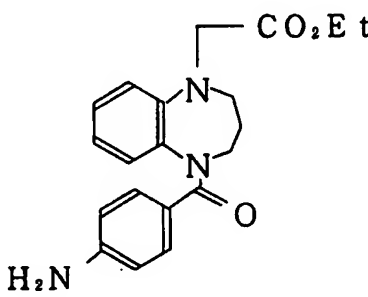
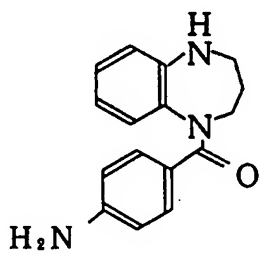
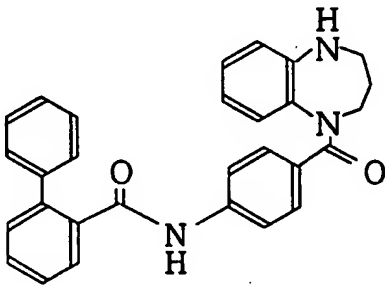
参考例 番 号	化 学 構 造 式
41-B	
42-B	
43-B	
44-B	

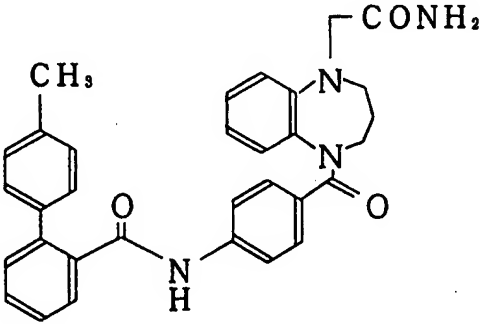
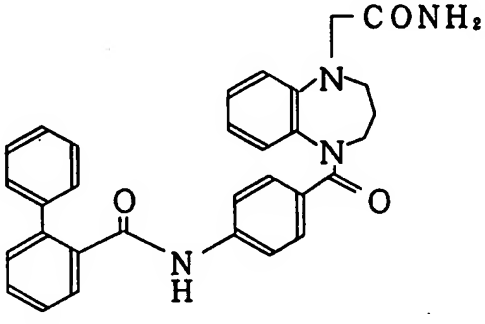
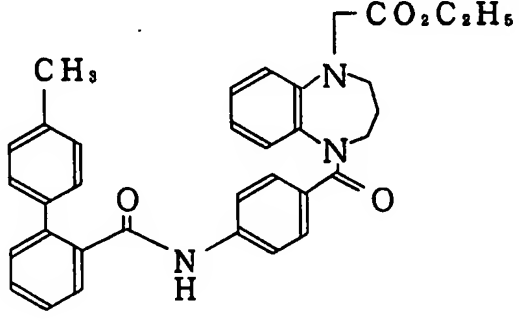
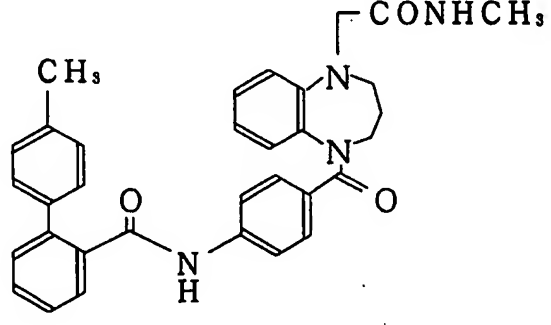


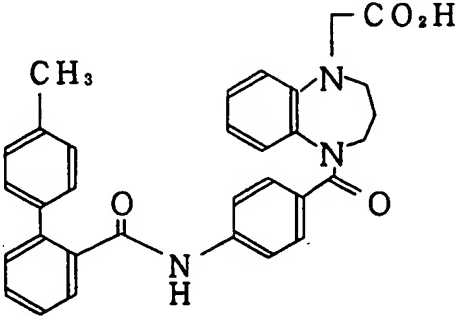
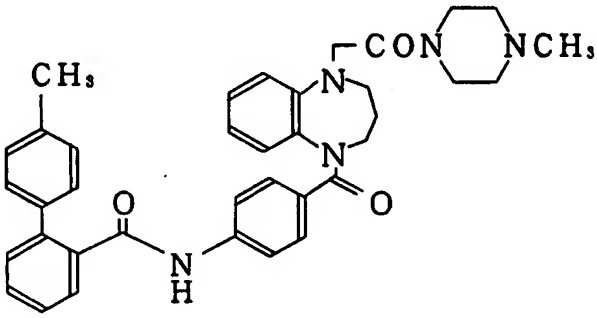
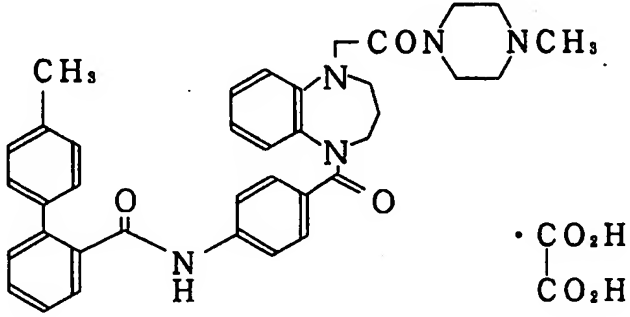
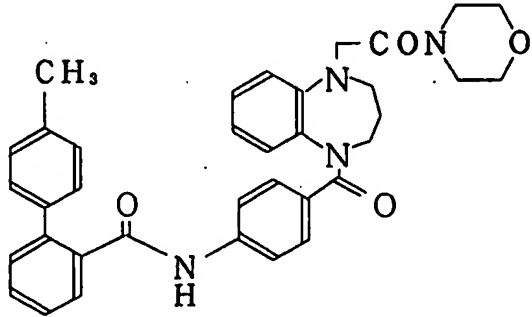
参考例 番 号	化 学 構 造 式
45-B	 <chem>Nc1ccc(cc1)C(=O)N2CCN(CC2c3ccccc3)CCN4CCCCC4</chem>
46-B	 <chem>Nc1ccc(cc1)C(=O)N2CCN(CCC2c3ccccc3)CCN4CCCCC4</chem>
47-B	 <chem>Nc1ccc(cc1)C(=O)N2CCN(CC2c3ccccc3)CCN4CCN(C)CC4</chem>
48-B	 <chem>Nc1ccc(cc1)C(=O)N2CCN(CC2c3ccccc3)CCN4CCN(C)CC4</chem>

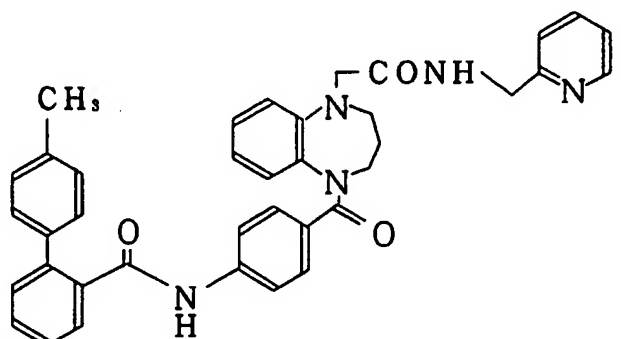
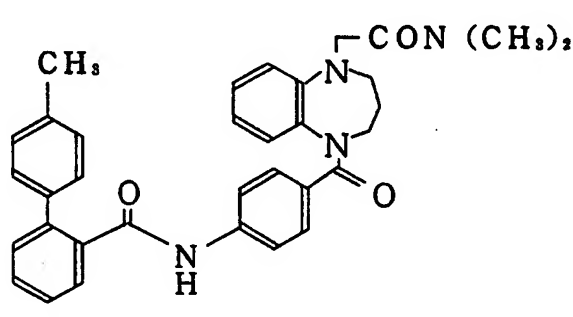
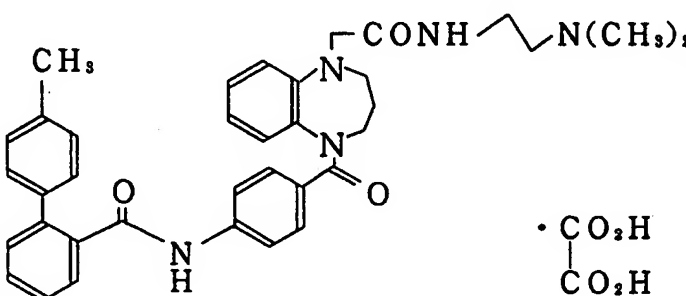
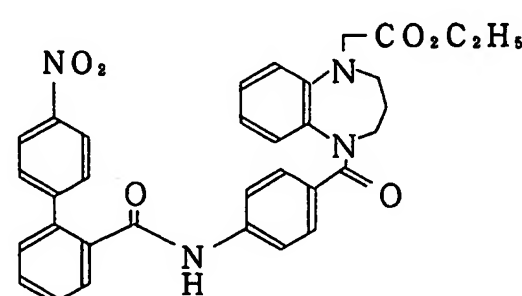
参考例 番 号	化 学 構 造 式
49-B	
50-B	
51-B	
52-B	

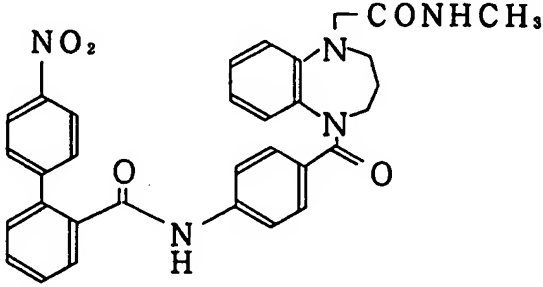
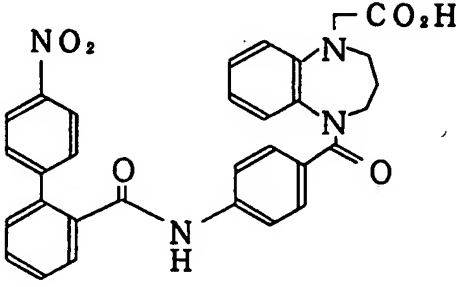
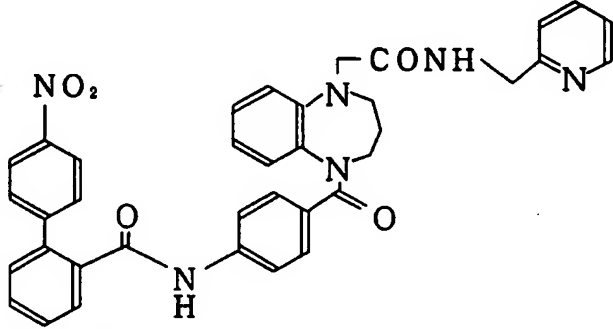
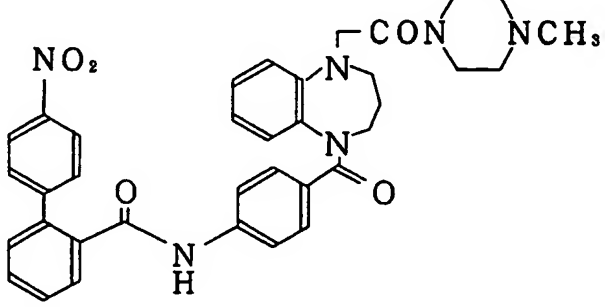
参考例 番 号	化 学 構 造 式
53-B	
54-B	
55-B	
56-B	

参考例 番 号	化 学 構 造 式
57-B	
58-B	
59-B	

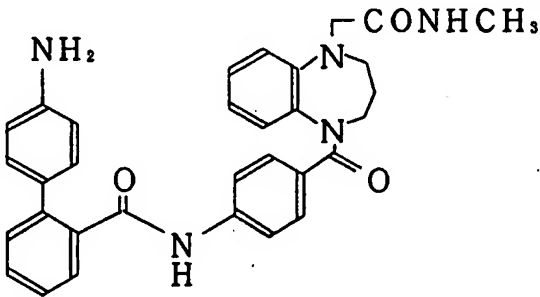
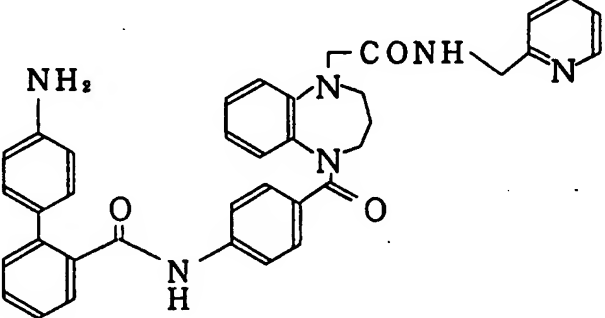
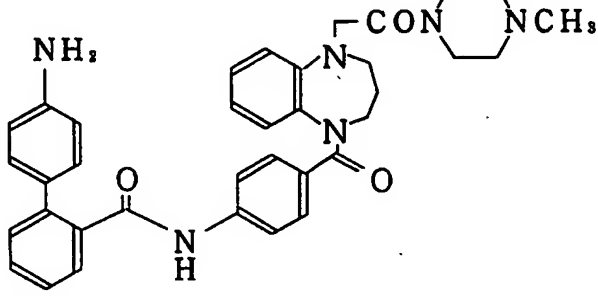
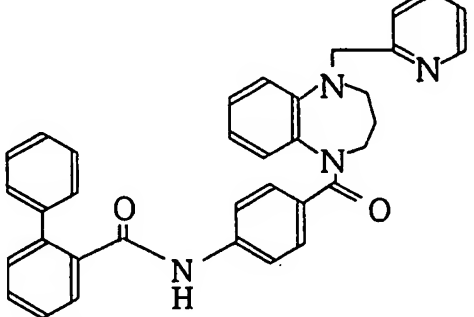
実施例 番 号	化 学 構 造 式
1-B	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2)C(=O)Nc3ccc(cc3C(=O)N4C(=O)CCc5ccccc54)C</chem>
2-B	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2)C(=O)Nc3ccc(cc3C(=O)N4C(=O)CCc5ccccc54)C</chem>
3-B	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2)C(=O)Nc3ccc(cc3C(=O)N4C(=O)CCc5ccccc54)C(=O)OCC</chem>
4-B	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2)C(=O)Nc3ccc(cc3C(=O)N4C(=O)CCc5ccccc54)CNC</chem>

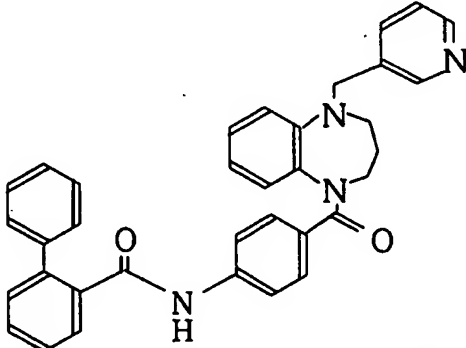
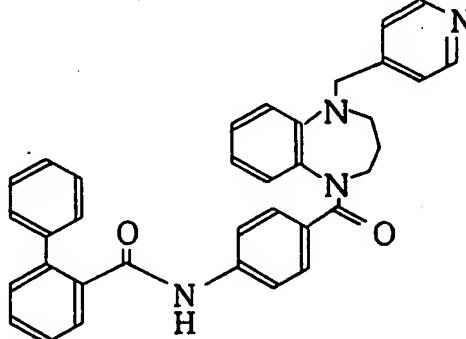
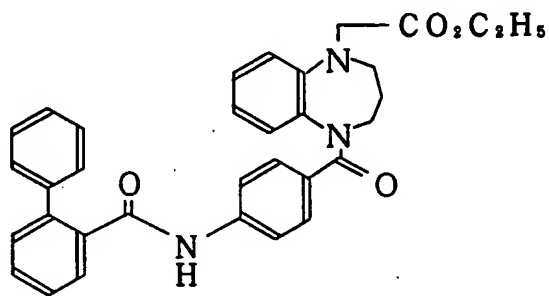
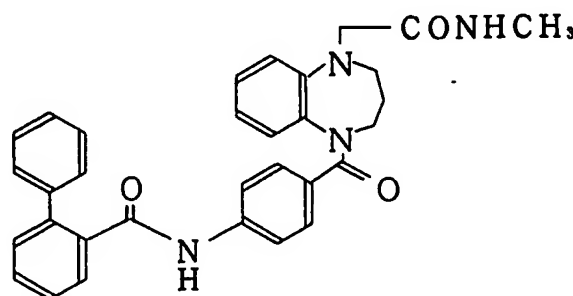
実施例 番 号	化 学 構 造 式
5-B	
6-B (1)	
6-B (2)	
7-B	

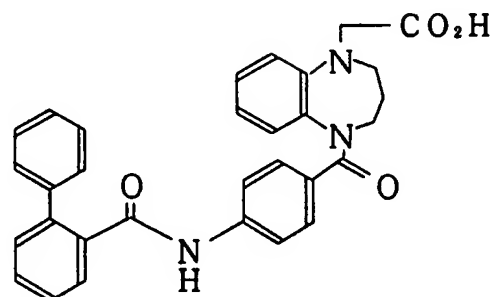
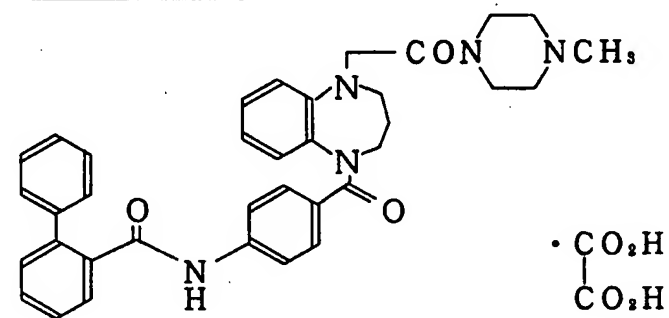
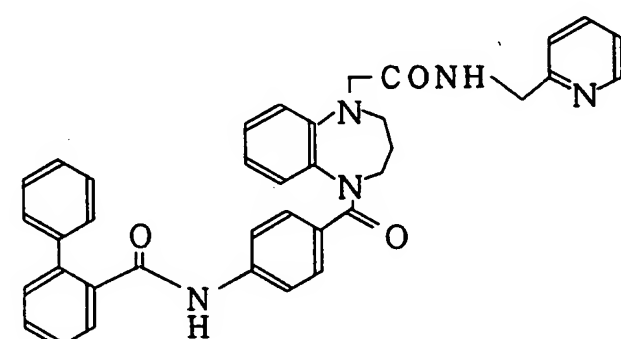
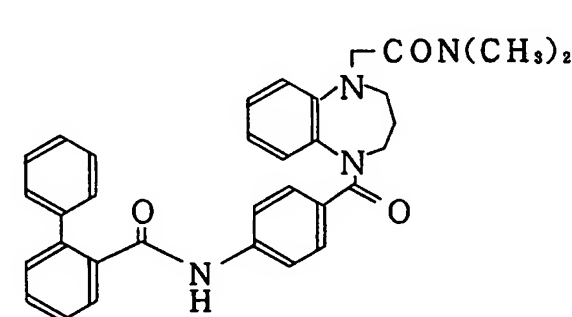
実施例 番 号	化 学 構 造 式
8-B	
9-B	
10-B	 <p data-bbox="1120 1428 1266 1533">• CO<sub>2</sub>H CO<sub>2</sub>H</p>
11-B	

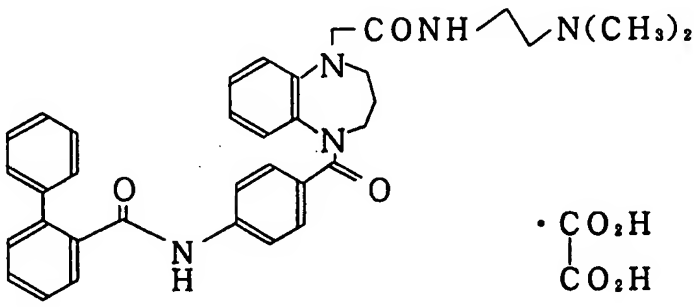
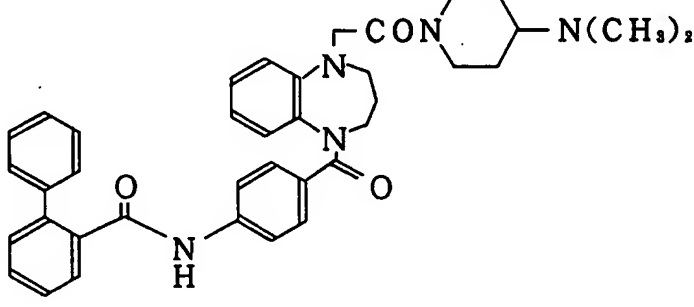
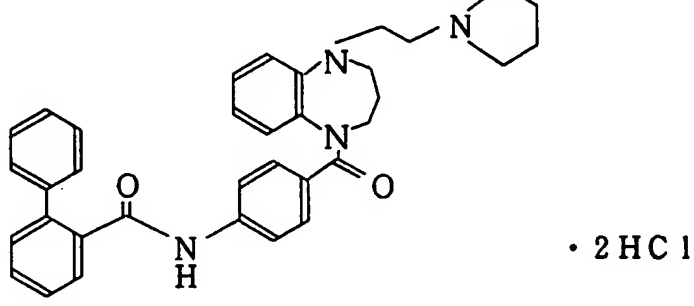
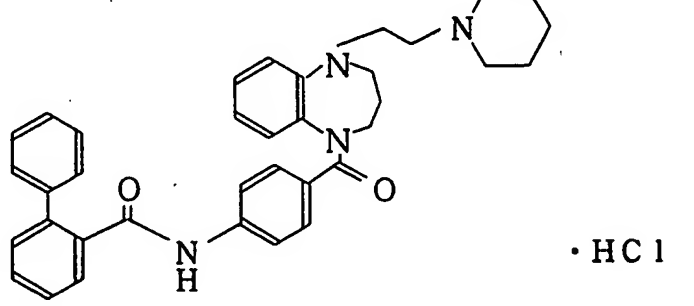
実施例 番号	化 学 構 造 式
12-B	 <chem>CCNC(=O)N1Cc2ccccc2N1C(=O)c3ccc(NC(=O)c4ccccc4-c5ccc([N+](=O)[O-])cc5)cc3</chem>
13-B	 <chem>OC(=O)N1Cc2ccccc2N1C(=O)c3ccc(NC(=O)c4ccccc4-c5ccc([N+](=O)[O-])cc5)cc3</chem>
14-B	 <chem>C1=CC=CC=C1N1Cc2ccccc2N1C(=O)c3ccc(NC(=O)c4ccccc4-c5ccc([N+](=O)[O-])cc5)cc3C1=CC=CC=C1</chem>
15-B	 <chem>CN1CCN(C1)C(=O)N2Cc3ccccc3N2C(=O)c4ccc(NC(=O)c5ccccc5-c6ccc([N+](=O)[O-])cc6)cc4</chem>

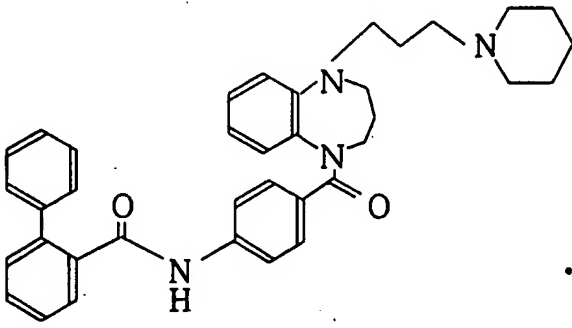
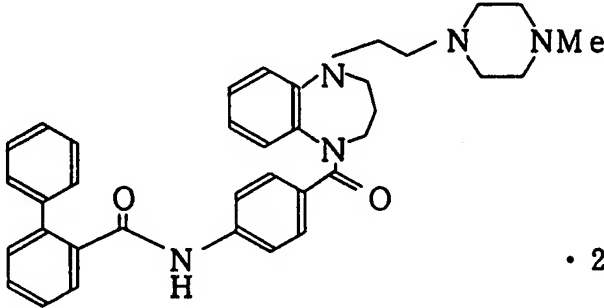
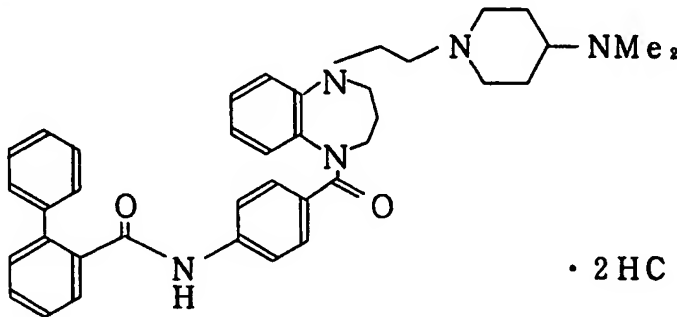
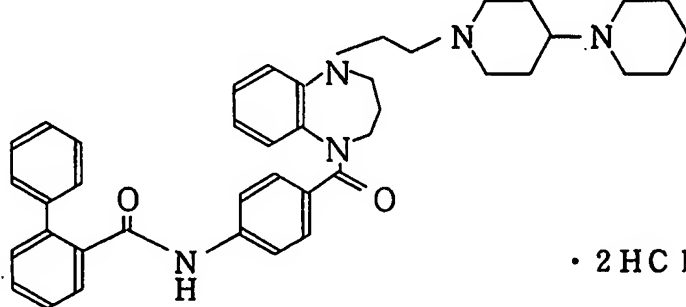


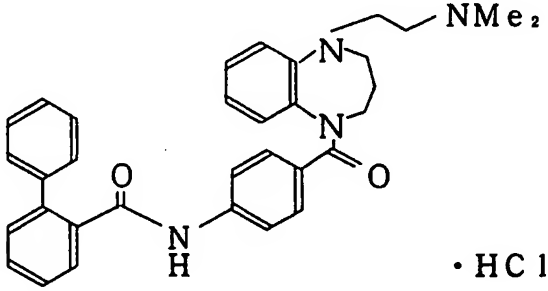
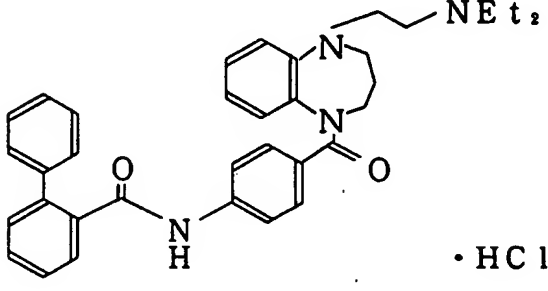
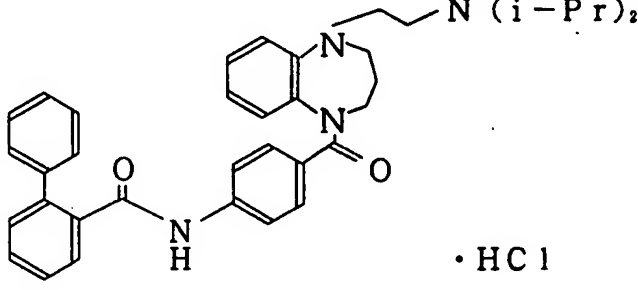
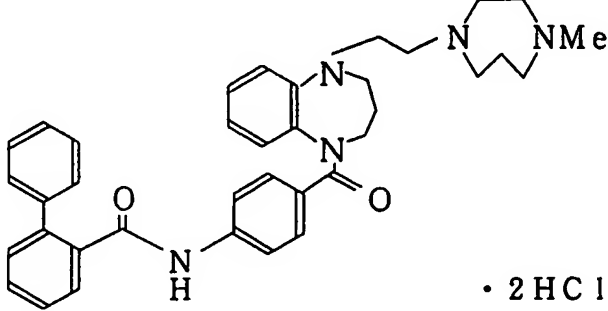
実施例 番 号	化 学 構 造 式
16-B	
17-B	
18-B	
19-B	

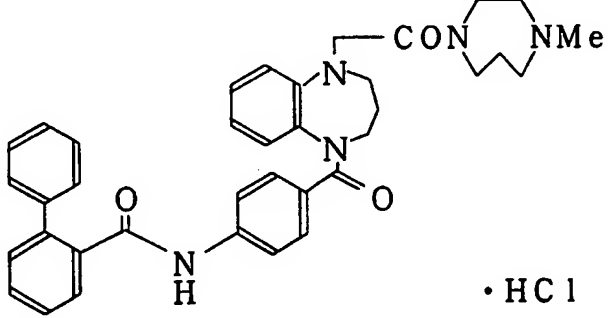
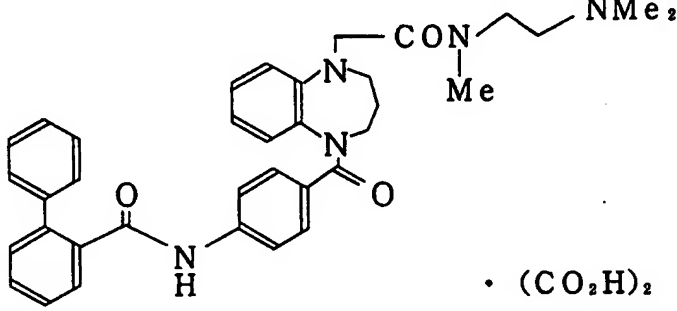
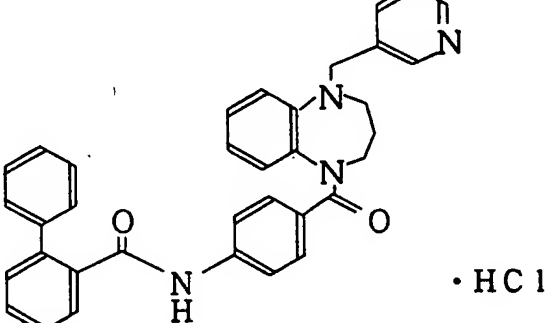
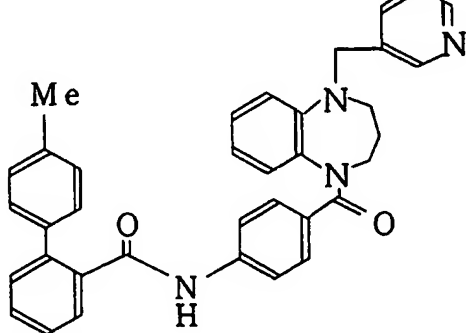
実施例 番号	化 学 構 造 式
20-B	
21-B	 $\cdot \text{CO}_2\text{H}$ $\text{CO}_2\text{H}$
22-B	
23-B	

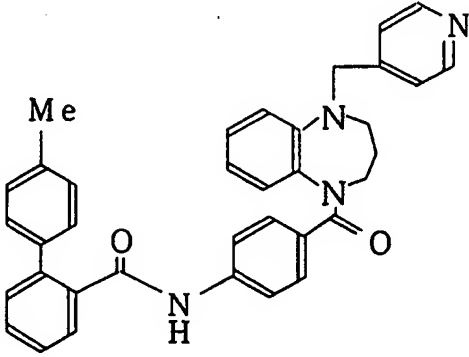
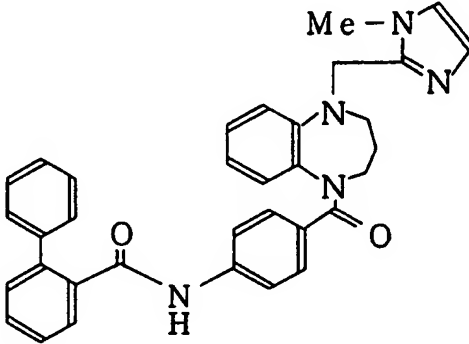
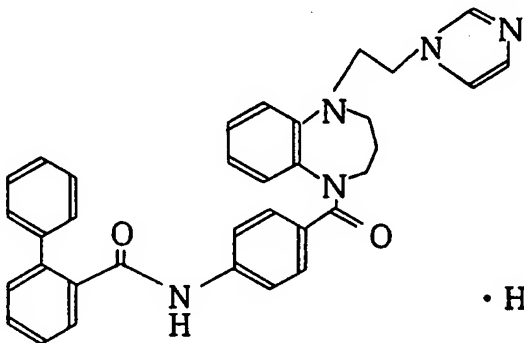
実施例 番 号	化 学 構 造 式
24-B	
25-B	
26-B	
27-B	

実施例 番号	化 学 構 造 式
28-B	 <chem>O=C(Nc1ccc(cc1)N2C(=O)N(CCN(C)C)Cc3ccccc32)c4ccccc4</chem> • <chem>OC(=O)C(O)C(=O)O</chem>
29-B	 <chem>O=C(Nc1ccc(cc1)N2C(=O)N(CCN(C)C)Cc3ccccc32)c4ccccc4</chem> • <chem>OC(=O)C(O)C(=O)O</chem>
30-B	 <chem>O=C(Nc1ccc(cc1)N2C(=O)N(CCN(C)CCN3CCCCC3)Cc4ccccc42)c5ccccc5</chem> • 2 <chem>Cl</chem>
31-B	 <chem>O=C(Nc1ccc(cc1)N2C(=O)N(CCN(C)CCN3CCCCC3)Cc4ccccc42)c5ccccc5</chem> • <chem>Cl</chem>

実施例 番号	化 学 構 造 式
32-B	 <p style="text-align: right;">• 2HCl</p>
33-B	 <p style="text-align: right;">• 2HCl</p>
34-B	 <p style="text-align: right;">• 2HCl</p>
35-B	 <p style="text-align: right;">• 2HCl</p>

实施例 番 号	化 学 構 造 式
36-B	 • HCl
37-B	 • HCl
38-B	 • HCl
39-B	 • 2HCl

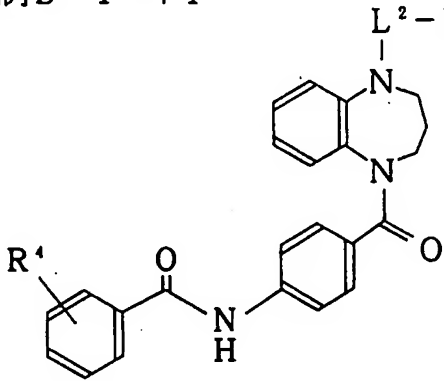
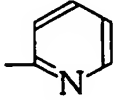
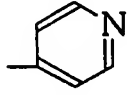
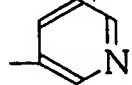
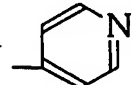
実施例 番号	化 学 構 造 式
40-B	 <p>• HCl</p>
41-B	 <p>• (CO<sub>2</sub>H)<sub>2</sub></p>
42-B	 <p>• HCl</p>
43-B	

実施例 番号	化 学 構 造 式
44-B	
45-B	 <p style="text-align: right;">• HCl</p>
46-B	 <p style="text-align: right;">• HCl</p>







前記した実施例の化合物以外に、以下に表の形式（表 7）を用い、本発明の別の化合物（実施例 B-1～71）を示す。これらの化合物は、上記の製造法及び実施例中に記載した合成経路と方法、及び通常の当業者によって公知のそれらの変法を用いて合成することができ、特別の実験を必要とするものではない。



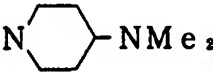
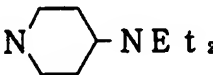
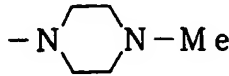


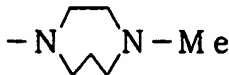
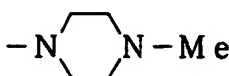

表 7

実施例 B-1 ~ 71			
<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: space-around;">  <div style="text-align: right;"> <p>注) Me: メチル基</p> <p>Et: エチル基</p> <p>Ph: フェニル基</p> <p>Ac: アセチル基</p> </div> </div>			
No.	R³	L²	R⁴
1	CONH(CH₂)₂NMe₂	CH₂	2-(2-Me)Ph
2	"	"	2-(3-Me)Ph
3	CONH₂	"	2-(2-Me)Ph
4	"	"	2-(3-Me)Ph
5		"	2-(2-Me)Ph
6	"	"	2-(3-Me)Ph
7		"	2-(2-Me)Ph
8	"	"	2-(3-Me)Ph
9		"	2-(2-Me)Ph
10	"	"	2-(3-Me)Ph
11	"	"	2-(4-Me)Ph
12		"	"
13	COOMe	"	2-Ph

1 6 4

No.	R <sup>3</sup>	L <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>
14	COOE t	CH <sub>2</sub>	2-Ph
15	CONHE t	"	"
16	CONEt <sub>2</sub>	"	"
17	CON 	"	"
18	CON 	"	"
19	CON 	"	"
20	CON  NAc	"	"
21	CONH <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	"
22	"	"	2-(4-Me)Ph
23	CONHMe	"	2-Ph
24	"	"	2-(4-Me)Ph
25	CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	"	2-Ph
26	"	"	2-(4-Me)Ph
27		"	2-Ph
28	"	"	2-(4-Me)Ph
29	-CON  N-Me	"	2-Ph
30	"	"	2-(4-Me)Ph
31	NMe <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	2-Ph

No.	R <sup>3</sup>	L <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>
32	NMe <sub>2</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	2 - (4 - Me) Ph
33	NEt <sub>2</sub>	"	2 - Ph
34	"	"	2 - (4 - Me) Ph
35	NPr <sub>2</sub>	"	2 - Ph
36	"	"	2 - (4 - Me) Ph
37		"	2 - Ph
38	"	"	2 - (4 - Me) Ph
39		"	2 - Ph
40	"	"	2 - (4 - Me) Ph
41		"	2 - Ph
42	"	"	2 - (4 - Me) Ph
43		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	2 - Ph
44	"	"	2 - (4 - Me) Ph
45	"	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	2 - Ph
46	"	"	2 - (4 - Me) Ph
47		"	2 - Ph
48	"	"	2 - (4 - Me) Ph
49	"	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	2 - Ph
50	"	"	2 - (4 - Me) Ph

No.	R <sup>3</sup>	L <sup>2</sup>	R <sup>4</sup>
51		(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	2-Ph
52	"	"	2-(4-Me)Ph
53	"	(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	2-Ph
54	"	"	2-(4-Me)Ph
55	"	(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	2-(4-NO <sub>2</sub> )Ph
56	"	"	2-(4-NH <sub>2</sub> )Ph
57	"	"	2-(4-OMe)Ph
58	"	"	2-(4-Cl)Ph
59	"	"	2-(4-OH)Ph
60		"	2-(4-NO <sub>2</sub> )Ph
61	"	"	2-(4-NH <sub>2</sub> )Ph
62	"	"	2-(4-OMe)Ph
63	"	"	2-(4-Cl)Ph
64	"	"	2-(4-OH)Ph
65		"	Ph
66	"	"	2-(4-Me)Ph
67	"	"	2-(4-NO <sub>2</sub> )Ph
68	"	"	2-(4-NH <sub>2</sub> )Ph
69	"	"	2-(4-OMe)Ph
70	"	"	2-(4-Cl)Ph
71	"	"	2-(4-OH)Ph

1 6 7

## 参考例 1 - C

2-ピペリジノベンゾニトリル 5 g を 2-エトキシエタノール 20 ml および水 2.5 ml の溶液に溶解した後に、水酸化カリウム 9.4 g を加え、4 時間加熱還流した。反応液を冷却した後に濃塩酸 14 ml を加え、これを濃縮した。得られた残渣をエチルアルコールにて数回共沸を施した後にクロロホルムに溶解し、硫酸マグネシウムにて乾燥後濾過した。溶媒を留去後得られた残渣をメチルアルコール-クロロホルムから再結晶を行い、2-ピペリジノ安息香酸を 4.2 g 得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ , TMS 内部標準)

1.8 (6H, m), 3.3 (4H, m), 7.5-8.3 (計 4H)

MS (FAB); 206 ( $\text{M}^+ + 1$ )

## 15 参考例 2 - C

2-フルオロベンゾニトリル 5 g およびイミダゾール 2.81 g をジメチルスルホキシド 25 ml に溶解後、炭酸カリウム 6.39 g を加え、120°C で 6 時間攪拌した。反応液に 50 ml の水を加えて析出した結晶を濾取し、十分に水洗した後に、さらにジエチルエーテルにて洗浄した。これを減圧にて乾燥して、2-(1H-1-イミダゾリル)ベンゾニトリル 5.85 g を得た。

20 このものを 2-エトキシエタノール 23.4 ml および水 2.9 ml の溶液に溶解した後に、水酸化カリウム 7.77 g を加え、4 時間加熱還流した。反応液を冷却した後に濃塩酸 11.5 ml を加え、これを濃縮した。得られた残渣をエチルアルコールにて数回共沸を施した後にメチルアルコールに懸濁後濾過した。濾液に 2-ブ

1 6 8

ロピルアルコールを加えて析出した結晶を濾取し、得られた結晶を2-プロピルアルコールにて洗浄した後に乾燥し、2-(1H-1-イミダゾリル)安息香酸4.97gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ , TMS内部標準)

7.6-8.3 (計6H), 9.50 (1H, t)

MS (FAB) : 189 ( $\text{M}^+ + 1$ )

#### 参考例3-C

1-(4-アミノベンゾイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン1.0gをピリジン20mlに溶解し、氷冷攪拌下に0.6mlのo-ニトロベンゾイルクロリドを加え、室温に戻した後に1晩攪拌した。溶媒を留去後に得られた残渣をクロロホルムに溶解後1N-水酸化ナトリウムで2回、1N-塩酸で2回、飽和食塩水で1回洗浄した。クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥後に溶媒を留去して、2-ニトロ-4'-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]ベンズアニリドを1.54g得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , TMS内部標準)

4.6-5.1 (1H, m), 6.73 (1H, d),

10.68 (1H, s)

MS (FAB) : 416 ( $\text{M}^+ + 1$ )

#### 参考例4-C

o-シアノ安息香酸663mgおよび触媒量のN,N-ジメチルホルムアミドを30mlのジクロロメタンに溶解後、氷冷攪拌下に塩化オキザリル0.6mlを加え室温に戻した。2時間後に反応液を減圧下に留去し、ジクロロメタンにて3回共沸を施した。得られ

- た残渣をジクロロメタン20mlに溶解し、これを氷冷攪拌下に1  
- (4-アミノベンゾイル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ  
1H-1-ベンズアゼピン1gのピリジン20mlの溶液に滴下し  
た。反応液を室温に戻し、1晩攪拌した。溶媒を留去して得られた  
5 残渣をクロロホルムに溶解し、1N-水酸化ナトリウムで2回、1  
N-塩酸で2回、飽和食塩水で1回洗浄した。クロロホルム層を硫  
酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を留去した。得られた残渣をクロロ  
ホルム-酢酸エチル(20:1)のシリカゲルカラムにて精製を施  
し、2-シアノ-4'-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H  
10 -ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]ベンズアニリド932  
mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

4.6-5.0 (1H, m), 6.56 (1H, d),

MS (FAB): 396 ( $M^+ + 1$ )

15 参考例5-C

2-フルオロベンゾニトリル2gおよびモルホリン1.44gを  
出発原料とし、参考例2-Cと同様の手法を用いて、2-モルホリ  
ノ安息香酸1.08gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

- 20 3.0-3.4 (4H, m), 3.7-4.1 (4H, m),  
7.2-8.2 (4H, m)

MS (EI): 207 ( $M^+$ )

参考例6-C

- 2-フルオロベンゾニトリル2gおよび4-メチルピペラジン  
25 1.65gを出発原料とし、参考例2-Cと同様の手法を用いて、2  
- (4-メチル-1-ピペラジニル)安息香酸1.57gを得た。

170

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , TMS内部標準)

2. 2 (3H, s), 2. 3-2. 7 (4H, m),

2. 9-3. 3 (4H, m), 7. 0-8. 2 (4H, m),

MS (EI) : 220 ( $\text{M}^+$ )

5 参考例7-C

2-フルオロベンゾニトリル5gおよび2-メチルイミダゾール  
3.4gを出発原料とし、参考例2-Cと同様の手法を用いて、2-  
(2-メチル-1H-1-イミダゾリル)安息香酸4.1gを得  
た。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , TMS内部標準)

2. 07 (3H, s), 6. 87 (1H, d),

7. 11 (1H, d), 7. 2-8. 0 (4H, m)

MS (EI) : 202 ( $\text{M}^+$ )

参考例8-C

15 2-フルオロベンゾニトリル6gおよび2-エチルイミダゾール  
5.8gを出発原料とし、参考例2-Cと同様の手法を用いて、2-  
(2-エチル-1H-1-イミダゾリル)安息香酸5.4gを得  
た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , TMS内部標準)

20 1. 07 (3H, t), 2. 40 (2H, q),

6. 92 (1H, d), 7. 11 (1H, d),

7. 2-8. 5 (計5H)

MS (EI) : 216 ( $\text{M}^+$ )

参考例9-C

25 2-フルオロベンゾニトリル5gおよび2-プロピルイミダゾール  
5gを出発原料とし、参考例2-Cと同様の手法を用いて、2-



1.71

(2-プロピル-1H-1-イミダゾリル)安息香酸 8.2 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , TMS内部標準)

0.82 (3H, t), 1.70 (2H, m),

5 2.72 (2H, t), 7.12 (1H, d),

7.2-8.0 (計4H), 8.19 (1H, m)

MS (EI) : 230 ( $\text{M}^+$ )

#### 参考例10-C

2-フルオロベンゾニトリル 5 g および 2-フェニルイミダゾール 7.1 g を出発原料とし、参考例2-Cと同様の手法を用いて、  
10 2-(2-フェニル-1H-1-イミダゾリル)安息香酸 4.2 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , TMS内部標準)

7.0-7.5 (計8H), 7.5-7.8 (2H, m),

15 7.95 (1H, m)

MS (EI) : 264 ( $\text{M}^+$ )

#### 参考例11-C

2-フルオロベンゾニトリル 5 g および 2,4-ジメチルイミダゾール 4.4 g を出発原料とし、参考例2-Cと同様の手法を用いて、  
20 2-(2,4-ジメチル-1H-1-イミダゾリル)安息香酸 3.8 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ , TMS内部標準)

2.04 (3H, s), 2.08 (3H, d),

6.83 (1H, d), 7.3-8.0 (計4H)

25 MS (EI) : 216 ( $\text{M}^+$ )

#### 参考例12-C

172

2-フルオロベンゾニトリル 5 g および 1, 2, 4-トリアゾール 2.9 g を出発原料とし、参考例 2-C と同様の手法を用いて、3.0 g の 2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)安息香酸を得た。

- 5         $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準)  
7.5-8.1 (計 4H), 8.16 (1H, s),  
8.88 (1H, s)  
MS (EI): 189 ( $M^+$ )

#### 実施例 1-C

- 10        2-ピペリジノ安息香酸 822 mg をジクロロメタン 16.4 ml に溶解し、 $-15^\circ\text{C}$ 、攪拌下に塩化オキサリル 0.42 ml および触媒量の N, N-ジメチルホルムアミドを加え、2 時間かけて室温に戻し、さらに 2 時間攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、ジクロロメタンにて 3 回共沸を施した。得られた残渣をジクロロメタン 4.1  
15        ml に溶解し、これを氷冷攪拌下に 1-(4-アミノベンゾイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン 1.07 g およびトリエチルアミン 1.23 ml のジクロロメタン 21.4 ml の溶液に滴下した。反応液を室温に戻したのち 120 分攪拌を続けた。この反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、分液  
20        操作を行った。ジクロロメタン層を分取し、これを硫酸マグネシウムにて乾燥後に濃縮した。得られた残渣を n-ヘキサン-アセトン (3:1) のシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製を施した後に n-ヘキサン-アセトンから再結晶を行い、2-ピペリジノ-4'-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]ベンズアニリド 1.45 g を得た。  
25        本化合物 800 mg を酢酸エチル 16 ml に溶解した後氷冷下に 4

173

N-塩酸酢酸エチル溶液0.44mlを加え、析出した結晶を濾取し、2-ピペリジノ-4'-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]ベンズアニリド塩酸塩670mgを得た。

5 融点: 152-155°C

元素分析値 (C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
計算値	71.08	6.58	8.57	7.23
実験値	71.13	6.57	8.51	7.22

10 <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

1.40 (1H, m), 1.59 (1H, s),  
 2.00 (1H, d), 2.50 (1H, t),  
 2.65 (1H, d), 3.00 (1H, t),  
 15 4.86 (1H, d), 6.70 (1H, d),  
 6.95 (1H, t), 7.09 (1H, t),  
 7.15 (1H, d), 7.31 (1H, d),  
 7.60 (1H, d), 8.00 (1H, s),  
 11.42 (1H)

20 MASS (FAB): 454 (M<sup>+</sup> + 1)

#### 実施例2-C

1-(4-アミノベンゾイル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン200mg、2-(1H-1-イミダゾリル)安息香酸170mg、および4-メチルモルホリン0.11  
 25 mlをジクロロメタン3mlに溶解し、氷冷攪拌下に1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩190

174

- mgを加え60分間攪拌した後に、室温に戻しさらに8時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、分液操作を行った。ジクロロメタン層を分取し、これを硫酸マグネシウムにて乾燥後に濃縮した。得られた残渣をクロロホルム-メチルアルコール
- 5 (20:1)のシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製を施した後に得られたガラス状の固体を酢酸エチル5.3mlに溶解し、氷冷下に4N-塩酸酢酸エチル溶液0.18mlを加え、析出した沈澱を濾取し、2-(1H-1-イミダゾリル)-4'-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]ベンズアニリド塩酸塩230mgを得た。
- 10

元素分析値 ( $C_{27}H_{25}ClN_4O_2$ )

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
計算値	68.71	5.13	11.87	7.51
実験値	68.55	5.42	11.62	7.32

- 15  $^1H$ -NMR ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ , TMS内部標準)

- 1.40 (1H, m), 1.85 (2H, m),  
 1.99 (1H, m), 2.65 (1H, t),  
 4.83 (1H, d), 6.69 (1H, d),  
 20 6.95 (1H, m), 7.10 (2H, t),  
 7.29 (1H, d), 7.38 (1H, d),  
 8.10 (1H, s), 9.45 (1H, s),  
 10.73 (1H, s)

MASS (FAB): 437 ( $M^+ + 1$ )

- 25 実施例3-C

2-モルホリノ安息香酸428mgおよび1-(4-アミノベン

175

5      ゾイル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼ  
 ピン500mgから、実施例1-Cと同様の手法を用いて、2-  
 (4-モルホリニル) - 4' - [(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ  
 - 1H-1-ベンズアゼピン-1-イル) カルボニル] ベンズアニ  
 リド248mgを得た。

融点: 183-184°C

元素分析値 (C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	73.82	6.42	9.22
10      実験値	73.57	6.47	9.16

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

1. 1-2. 2 (4H, m), 2. 6-3. 2 (7H, m),  
 3. 5-3. 8 (4H, m), 4. 80 (1H, d),  
 15      6. 6-7. 8 (12H, m)

MASS (FAB) : 456 (M<sup>+</sup> + 1)

実施例4-C

20      2-(4-メチル-1-ピペラジニル) 安息香酸455mgおよ  
 び1-(4-アミノベンゾイル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ  
 - 1H-1-ベンズアゼピン500mgから、実施例2-Cと同様  
 の手法を用いて、2-(4-メチル-1-ピペラジニル) - 4' -  
 [(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-  
 1-イル) カルボニル] ベンズアニリド塩酸塩の淡黄色固体654  
 mgを得た。

25      <sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

176

1. 1-2. 2 (4 H, m), 2. 6-3. 6 (10 H, m),  
 3. 9-4. 4 (4 H, m), 4. 80 (1 H, d),  
 6. 6-7. 8 (12 H, m)

MASS (FAB) : 469 ( $M^+ + 1$ )

# 5 実施例 5-C

2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)安息香酸  
 214 mg および 1-(4-アミノベンゾイル)-2, 3, 4, 5-  
 テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン 240 mg から、実施  
 例 1-C と同様の手法を用いて、2-(1H-1, 2, 4-トリア  
 10 ゾール-1-イル)-4'-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-  
 1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]ベンズアニリ  
 ド塩酸塩 433 mg を無色無定形固体として得た。

融点: 183-184°C

元素分析値 ( $C_{28}H_{23}ClN_5O_2$ )

15	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
計算値	65.89	5.10	14.78	7.48
実験値	65.58	4.93	14.65	7.66

$^1H$ -NMR ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ , TMS 内部標  
 準)

20 1. 84 (2 H, m), 2. 90 (1 H, m),  
 4. 82 (1 H, d), 6. 71 (1 H, d),  
 6. 95 (1 H, m), 7. 10 (2 H, t),  
 7. 28 (1 H, d), 8. 08 (1 H, s),  
 8. 88 (1 H, s), 10. 42 (1 H, s)

25 MASS (FAB) : 438 ( $M^+ + 1$ )

# 実施例 6-C

177

2 - (2 - メチル - 1 H - 1 - イミダゾリル) 安息香酸 228 mg  
 および 1 - (4 - アミノベンゾイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒ  
 ドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン 200 mg から、実施例 2 - C と  
 同様の手法を用いて、2 - (2 - メチル - 1 H - 1 - イミダゾリル)  
 5 - 4' - [ (2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズア  
 ゼピン - 1 - イル) カルボニル] ベンズアニリドの結晶 (メチルア  
 ルコール - 酢酸エチルから再結晶) を 241 mg 得た。

融点: 282 - 283 °C

元素分析値 (C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)

10		C (%)	H (%)	N (%)
	計算値	74.65	5.82	12.44
	実験値	74.39	5.62	12.18

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>, TMS 内部標準)

1.95 (2H, m), 2.19 (3H, s),  
 15 2.90 (2H, m), 5.00 (1H, d),  
 6.61 (1H, d), 6.90 (1H, dd),  
 7.61 (1H, m), 8.04 (1H, m)

MASS (FAB): 451 (M<sup>+</sup> + 1)

実施例 7 - C

20 2 - (2 - エチル - 1 H - 1 - イミダゾリル) 安息香酸 280 mg  
 および 1 - (4 - アミノベンゾイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒ  
 ドロ - 1 H - 1 - ベンズアゼピン 295 mg から、実施例 2 - C と  
 同様の手法を用いて、2 - (2 - エチル - 1 H - 1 - イミダゾリル)  
 - 4' - [ (2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンズア  
 25 ゼピン - 1 - イル) カルボニル] ベンズアニリドの結晶 (メチルア  
 ルコール - 酢酸エチルから再結晶) を 391 mg 得た。

178

融点: 242 - 244 °C

元素分析値 (C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	74.98	6.07	12.06
5 実験値	74.85	5.98	12.02

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>, TMS内部標準)

1. 13 (3H, t), 2. 04 (3H, m),  
 2. 74 (1H, t), 2. 87 (1H, m),  
 3. 01 (1H, t), 4. 99 (1H, d),  
 10 6. 60 (1H, d), 6. 62 (1H, s),  
 6. 90 (1H, t), 7. 63 (1H, m),  
 8. 10 (1H, d)

MASS (FAB): 465 (M<sup>+</sup> + 1)

## 実施例 8 - C

- 15 2 - (2 - プロピル - 1H - 1 - イミダゾリル) 安息香酸 440  
 mg および 1 - (4 - アミノベンゾイル) - 2, 3, 4, 5 - テトラ  
 ラヒドロ - 1H - 1 - ベンズアゼピン 500 mg から、実施例 2 -  
 C と同様の手法を用いて、2 - (2 - プロピル - 1H - 1 - イミダ  
 ゾリル) - 4' - [(2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - 1 -  
 20 ベンズアゼピン - 1 - イル) カルボニル] ベンズアニリドの結晶  
 (酢酸エチルから再結晶) を 715 mg 得た。

融点: 183 - 184 °C

元素分析値 (C<sub>38</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>)

	C (%)	H (%)	N (%)
25 計算値	75.29	6.32	11.71
実験値	75.20	6.39	11.60



179

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ , TMS内部標準)

0.79 (3H, t), 1.60 (2H, m),

2.44 (1H, t), 2.90 (2H, m),

4.99 (1H, d), 6.60 (1H, d),

5 6.62 (1H, d), 6.87 (1H, dd),

7.62 (1H, m), 8.07 (1H, m)

MASS (FAB) : 479 ( $\text{M}^+ + 1$ )

## 実施例9-C

2-(2,4-ジメチル-1H-1-イミダゾリル)安息香酸

10 267mgおよび1-(4-アミノベンゾイル)-2,3,4,5-  
 テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン238mgから、実施  
 例2-Cと同様の手法を用いて、2-(2,4-ジメチル-1H-  
 1-イミダゾリル)-4'-[(2,3,4,5-テトラヒドロ-  
 1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]ベンズアニリ  
 15 ドを泡状固体として385mgを得た。本化合物235mgを2.5  
 mlのエチルアルコールに溶解し、氷冷下に4N-塩酸酢酸エチル  
 溶液0.19mlを加え、析出した沈澱を濾取し、2-(2,4-  
 ジメチル-1H-1-イミダゾリル)-4'-[(2,3,4,5-  
 テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニ  
 20 ル]ベンズアニリド塩酸塩198mgを得た。

元素分析値 ( $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_2$ )

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
計算値	69.52	5.83	11.18	7.08
実験値	69.22	5.49	11.46	7.26

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ , TMS内部標準)

180

1. 85 (2H, m), 2. 25 (3H, s),  
 2. 36 (3H, s), 4. 84 (1H, d),  
 6. 70 (1H, d), 10. 74 (1H, s)

MASS (FAB) : 465 ( $M^+ + 1$ )

# 5 実施例 10-C

2-(2-フェニル-1H-1-イミダゾリル)安息香酸 267 mg および 1-(4-アミノベンゾイル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン 238 mg から、実施例 2-C と同様の手法を用いて、2-(2-フェニル-1H-1-イミダゾリル)-4'-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]ベンズアニリドの結晶 (酢酸エチルから再結晶) を 470 mg 得た。本化合物 350 mg を 3.5 ml のエチルアルコールに溶解し、氷冷下に 4N-塩酸酢酸エチル溶液 0.19 ml を加え、析出した沈澱を濾取し、2-(2-フェニル-1H-1-イミダゾリル)-4'-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]ベンズアニリド塩酸塩を 320 mg 得た。

元素分析値 ( $C_{33}H_{28}ClN_4O_2$ )

	C (%)	H (%)	N (%)	Cl (%)
20 計算値	72.19	5.32	10.20	6.46
実験値	72.47	5.48	9.93	6.43

$^1H$ -NMR ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準)

1. 86 (2H, m), 2. 91 (2H, m),  
 25 4. 83 (1H, d), 6. 73 (1H, d),  
 10. 38 (1H, s)

1 8 1

MASS (FAB) : 513 ( $M^+ + 1$ )

## 実施例 11-C

(1) 2-ニトロ-4'-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]ベンズアニリド 1.51 g の N, N-ジメチルホルムアミド 30 ml 溶液に、10 %パラジウム-炭素 150 mg を加え、3 時間室温にて常圧接触還元後、不溶物を濾過し、濾液を濃縮した。これを、クロロホルムに溶解後、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に、溶媒を減圧留去して、2-アミノ-4'-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]ベンズアニリドを泡状物質として定量的に得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準)

1.0-2.2 (4H, m), 4.6-5.1 (1H, m),  
6.4-7.8 (12H, m)

MASS (EI) : 385 ( $M^+$ )

(2) 上記の 2-アミノ-4'-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]ベンズアニリド 759 mg の酢酸 10 ml 溶液に、2, 5-ヘキサンジオン 346  $\mu$ l を加え、1 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、トルエンで共沸後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム : 酢酸エチル = 30 : 1) にて精製した後に、クロロホルム-n-ヘキサンにより結晶化させ、2-(2, 5-ジメチルピロール-1-イル)-4'-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]ベンズアニリドの結晶を 485 mg 得た。

182

融点: 189-190°C

元素分析値 (C<sub>38</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>)

	C (%)	H (%)	N (%)
計算値	72.73	6.31	9.06
5 実験値	77.48	6.42	8.92

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>, TMS内部標準)

1. 1-2.2 (9H, m), 2.5-3.2 (3H, m),  
 4.6-5.1 (1H, m), 5.68 (2H, s),  
 10 6.6-7.9 (12H, m)

MASS (FAB) : 479 (M<sup>+</sup> + 1)

## 実施例12-C

- 2-シアノ-4'-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]ベンズアニリド 932  
 15 mgのトルエン20ml溶液に、トリブチルチンアジド1.174  
 mgを加え、1日間加熱還流し、さらに、トリブチルチンアジド  
 2.74gを加え、1日間加熱還流後、再度トリブチルチンアジド  
 2.35mgを加え、3日間加熱還流した。冷後、エーテルおよび  
 1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、室温にて30分間攪拌し、水  
 20 層を分取した後に、有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液で抽出し  
 た。水層を合わせ、濃塩酸でpH1とし、クロロホルムで抽出した。  
 抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、シリ  
 カゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=30  
 :1~5:1)にて精製した後に、クロロホルム-エーテルにより  
 25 結晶化させ、4'-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1-  
 ベンズアゼピン-1-イル)カルボニル]-2-(1H-テトラ

1 8 3

ゾール-5-イル) ベンズアニリドの結晶を 3 5 1 m g 得た。

融点: > 2 5 0 °C

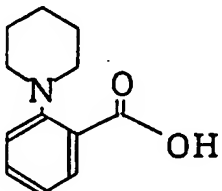
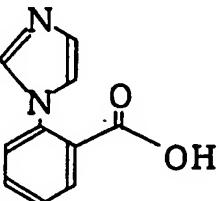
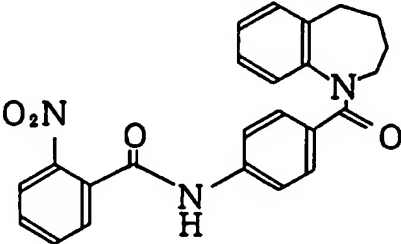
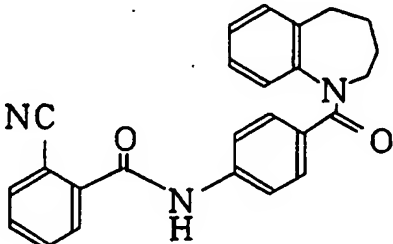
$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  p p m i n DMSO- $d_6$ , TMS 内部標準)

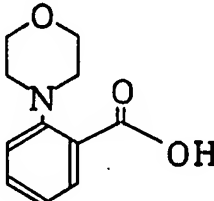
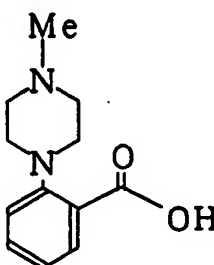
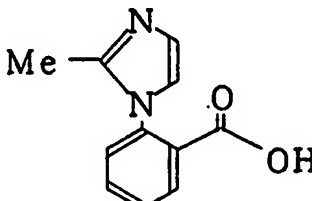
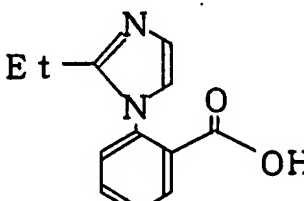
5      1. 1 - 2. 2 (4 H, m), 2. 6 - 3. 1 (3 H, m),  
4. 5 - 5. 1 (1 H, m), 6. 6 - 8. 0 (1 2 H, m)

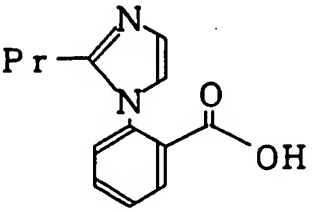
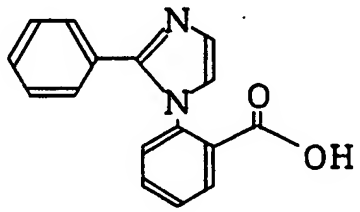
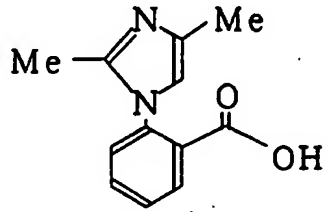
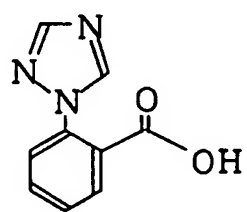
MASS (FAB): 4 3 9 ( $M^+ + 1$ )

以下表 8 に、上記参考例及び実施例により得られた化合物の化学構造式を掲記する。

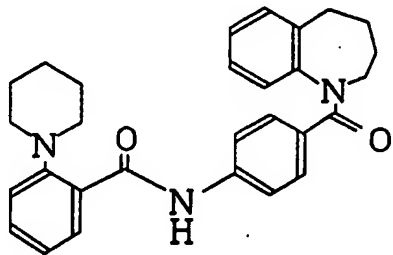
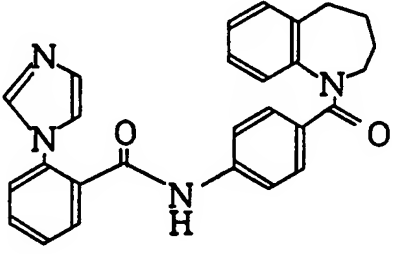
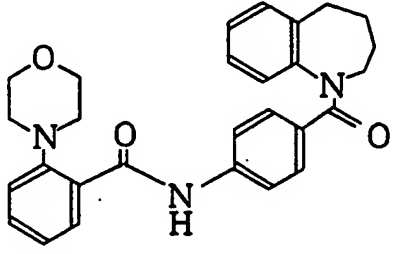
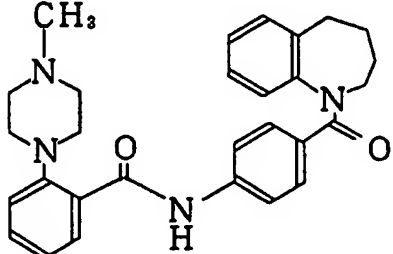
表 8

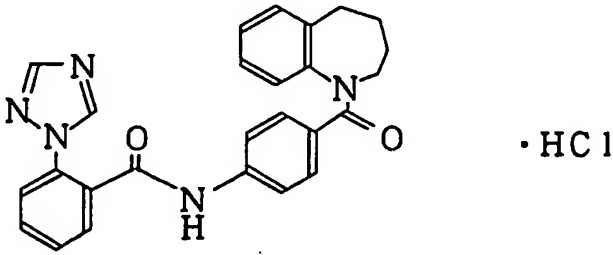
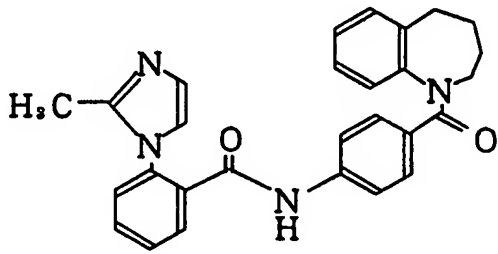
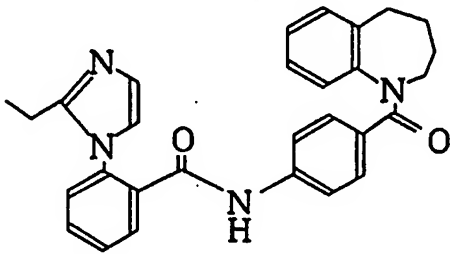
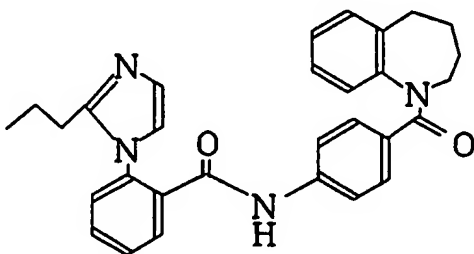
参考例 番 号	化 学 構 造 式
1-C	
2-C	
3-C	
4-C	

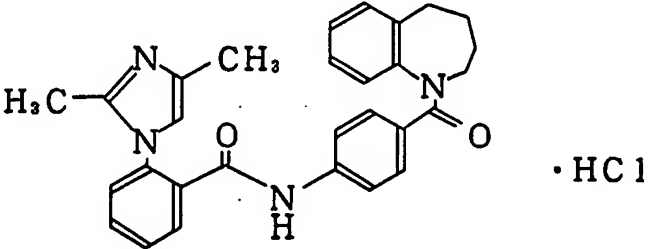
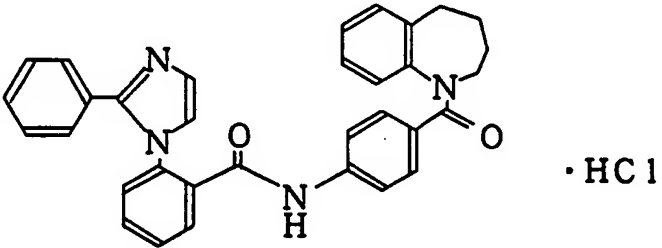
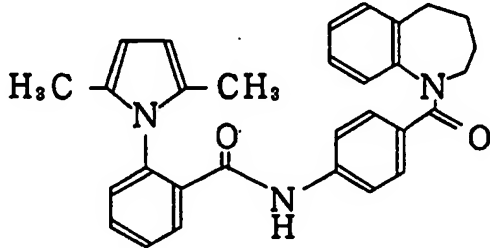
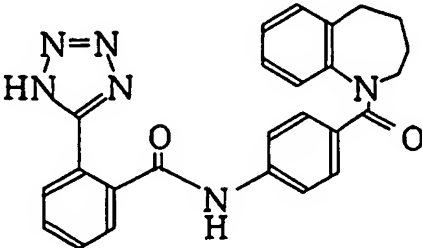
参考例 番 号	化 学 構 造 式
5-C	 <chem>OC(=O)c1ccccc1N2CCOCC2</chem>
6-C	 <chem>OC(=O)c1ccccc1N2CCN(C)CC2</chem>
7-C	 <chem>OC(=O)c1ccccc1n2c(C)cnc2</chem>
8-C	 <chem>OC(=O)c1ccccc1n2c(CC)cnc2</chem>

参考例 番 号	化 学 構 造 式
9-C	 <chem>CCCC1=CC=CC=C1N=C(C(=O)O)C=N1</chem>
10-C	 <chem>c1ccccc1C2=CC=CC=C2N=C(C(=O)O)C=N2</chem>
11-C	 <chem>CC1=CC=CC=C1N=C(C(=O)O)C(=C1)C</chem>
12-C	 <chem>c1ccccc1N2C=NC=N2C(=O)O</chem>



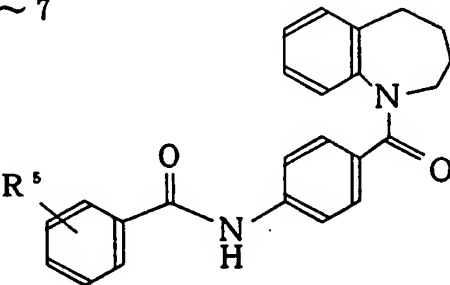
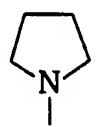
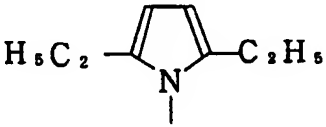
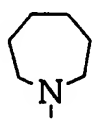
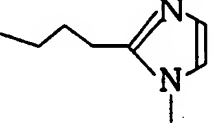
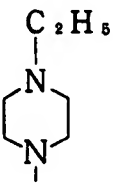
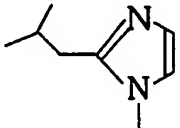
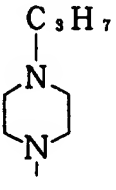
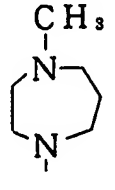
実施例 番号	化 学 構 造 式
1-C	 ·HCl
2-C	
3-C	
4-C	 ·HCl

実施例 番 号	化 学 構 造 式
5-C	 <chem>Nc1ccc(cc1NC(=O)c2ccccc2n3cncn3)C(=O)Nc4ccc(cc4)C(=O)N5C(=O)c6ccccc6C7CCCCC57.Cl</chem>
6-C	 <chem>Cc1ccncc1C(=O)Nc2ccccc2C(=O)Nc3ccc(cc3)C(=O)N4C(=O)c5ccccc5C6CCCC46</chem>
7-C	 <chem>CCc1ccncc1C(=O)Nc2ccccc2C(=O)Nc3ccc(cc3)C(=O)N4C(=O)c5ccccc5C6CCCC46</chem>
8-C	 <chem>CCCc1ccncc1C(=O)Nc2ccccc2C(=O)Nc3ccc(cc3)C(=O)N4C(=O)c5ccccc5C6CCCC46</chem>

実施例 番 号	化 学 構 造 式
9-C	 <chem>Cc1cc(C)c(C(=O)Nc2ccc(cc2)C(=O)N3C4=CC=CC=C4CCN3C)c(C)c1</chem> ·HCl
10-C	 <chem>c1ccc(cc1)-c2cc(C(=O)Nc3ccc(cc3)C(=O)N4C5=CC=CC=C5CCN4C)cc(C)c2</chem> ·HCl
11-C (2)	 <chem>Cc1cc(C)c(C(=O)Nc2ccc(cc2)C(=O)N3C4=CC=CC=C4CCN3C)c(C)c1</chem> ·HCl
12-C	 <chem>N=[N+]#Nc1ncn(c1)C(=O)Nc2ccc(cc2)C(=O)N3C4=CC=CC=C4CCN3C</chem> ·HCl

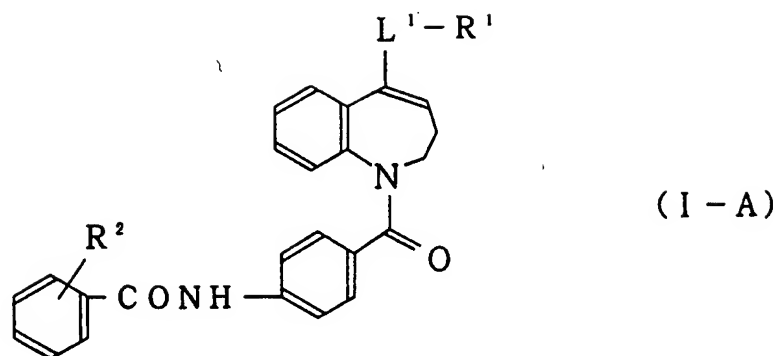
前記した実施例の化合物以外に、以下に表の形式（表 9）を用い、本発明の別の化合物（実施例 C-1～8）を示す。これらの化合物は、上記の製造法及び実施例中に記載した合成経路と方法、及び通常の当業者によって公知のそれらの変法を用いて合成することができ、特別の実験を必要とするものではない。

表 9

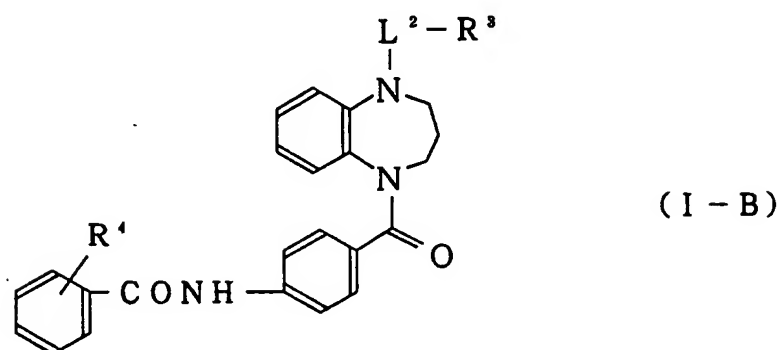
実施例 C-1～7			
			
No.	R <sup>6</sup>	No.	R <sup>6</sup>
1		5	
2		6	
3		7	
4		8	

## 請求の範囲

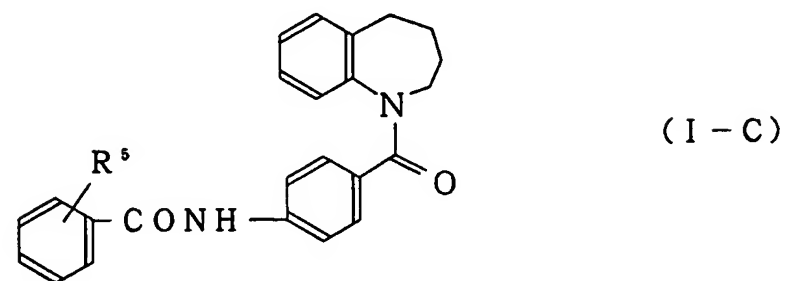
## 1. 一般式 (I-A)



で示されるジヒドロベンズアゼピン誘導体、一般式 (I-B)



で示されるテトラヒドロベンゾジアゼピン誘導体、及び一般式 (I-C)



で示されるテトラヒドロベンズアゼピン誘導体からなる群より選択

された一の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[式中の記号は以下の意味を表す。

$R^1$  : カルボキシ基、又は式  $-\text{CON} \begin{smallmatrix} R^6 \\ R^7 \end{smallmatrix}$  若しくは  $-\text{CONA} \begin{smallmatrix} R^8 \end{smallmatrix}$  で示される基。

$R^6$  及び  $R^7$  : 同一又は異って、水素原子、又はピリジル基で置換されていてもよい低級アルキル基。

$-\text{NA}$  : 窒素原子を2個以上含んでもよく、酸素原子を含んでもよい、3乃至10員含窒素飽和複素環基。

$R^8$  : 水素原子又は低級アルキル基。

$L^1$  : 低級アルキレン基。

$R^2$  : 置換基を有していてもよいフェニル基。

$R^3$  : カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、式

$-\text{CON} \begin{smallmatrix} R^9 \\ R^{10} \end{smallmatrix}$ 、 $-\text{CONB} \begin{smallmatrix} R^{11} \end{smallmatrix}$ 、若しくは  $-\text{NB} \begin{smallmatrix} R^{11} \end{smallmatrix}$  で示される基、アミノ基、モノ若しくはジ

低級アルキルアミノ基、又は5乃至6員含窒素芳香族複素環基。

$R^9$  及び  $R^{10}$  : 同一又は異って、水素原子、又は置換基としてアミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基若しくはピリジル基を有していてもよい低級アルキル基。

$-\text{NB}$  : 窒素原子を2個以上含んでもよく、酸素原子を含んでもよい3乃至10員含窒素飽和複素環基。

1 9 3

$R^{11}$  : 水素原子、低級アルキル基、式  $-N \begin{matrix} R^9 \\ R^{10} \end{matrix}$  ( $R^9$  及び  $R^{10}$

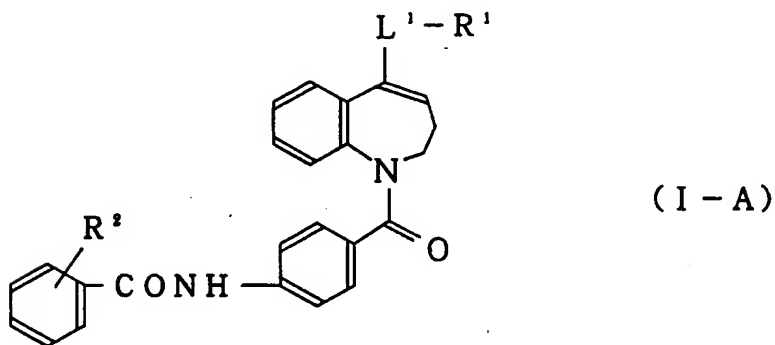
は前記の意味を有する。) 若しくは  $-N \textcircled{B}$  で示される基、又はピリジル基。

$L^2$  : 低級アルキレン基。

$R^4$  : 置換基を有していてもよいフェニル基。

$R^5$  : 置換基を有していてもよい 5 乃至 6 員含窒素複素環基。]

## 2. 一般式 (I-A)



[式中の記号は以下の意味を表す。]

$R^1$  : カルボキシ基、又は式  $-CON \begin{matrix} R^6 \\ R^7 \end{matrix}$  若しくは  $-CONA \textcircled{R^8}$  で示される基。

$R^6$  及び  $R^7$  : 同一又は異って、水素原子、又はピリジル基で置換されていてもよい低級アルキル基。

$-NA \textcircled{\phantom{A}}$  : 窒素原子を 2 個以上含んでもよく、酸素原子を含んでもよい、3 乃至 10 員含窒素飽和複素環基。

$R^8$  : 水素原子又は低級アルキル基。

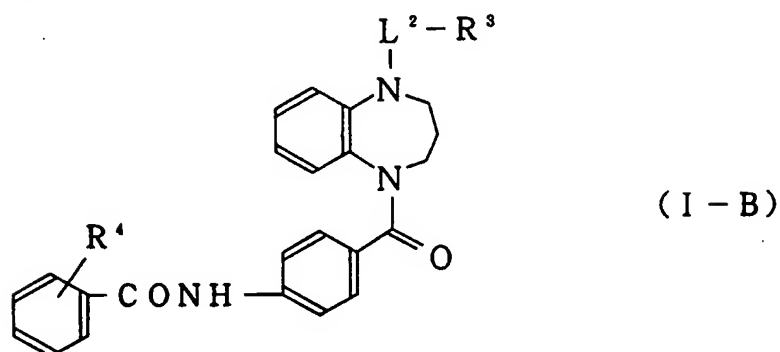
194

$L^1$  : 低級アルキレン基。

$R^2$  : 置換基を有していてもよいフェニル基。]

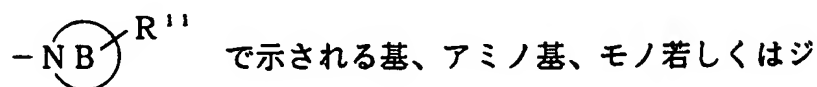
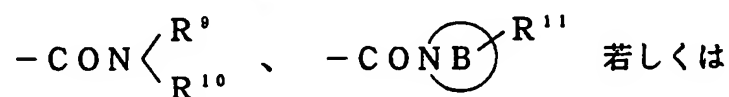
で示されるジヒドロベンズアゼピン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

### 3. 一般式 (I-B)



[式中の記号は以下の意味を表す。

$R^3$  : カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、式



低級アルキルアミノ基、又は5乃至6員含窒素芳香族複素環基。

$R^9$  及び  $R^{10}$  : 同一又は異って、水素原子、又は置換基としてアミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基若しくはピリジル基を有していてもよい低級アルキル基。

$-\text{NB} \text{ (NB)}$  : 窒素原子を2個以上含んでいてもよく、酸素原子を含んでいてもよい3乃至10員含窒素飽和複素環基。



195

$R^{11}$  : 水素原子、低級アルキル基、式  $-N \begin{pmatrix} R^9 \\ R^{10} \end{pmatrix}$  ( $R^9$  及び  $R^{10}$

は前記の意味を有する。) もしくは  $-N \textcircled{B}$  で示される

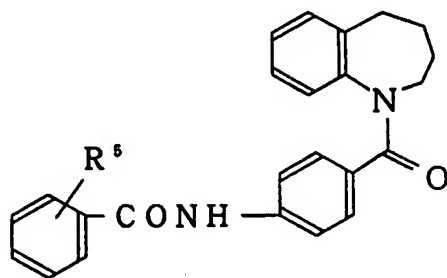
基、又はピリジル基。

$L^2$  : 低級アルキレン基。

$R^4$  : 置換基を有していてもよいフェニル基。]

で示されるテトラヒドロベンゾジアゼピン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

#### 4. 一般式 (I - C)



(I - C)

[式中、 $R^5$  は置換基を有していてもよい5乃至6員含窒素複素環基を意味する。]

で示されるテトラヒドロベンゾジアゼピン誘導体又はその製薬学的に許容される塩。

5.  $R^1$  が式  $-CON \begin{pmatrix} R^6 \\ R^7 \end{pmatrix}$  で示される基である請求項2記載の化合物。

6.  $R^1$  が式  $-CON \begin{pmatrix} R^6 \\ R^7 \end{pmatrix}$  で示される基で、かつ  $R^2$  が2位に結合した置換基を有していてもよいフェニル基である請求項5記載の化合物。

196

7. 4' - [ [5 - (N-メチルカルバモイルメチル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-1-ベンズアゼピン-1-イル] カルボニル] - 2-フェニルベンズアニリドである請求項6記載の化合物。

8.  $R^3$  が式  $-\text{CON} \begin{smallmatrix} R^9 \\ R^{10} \end{smallmatrix}$ 、 $-\text{CONB} \begin{smallmatrix} R^{11} \end{smallmatrix}$ 、若しくは  $-\text{NB} \begin{smallmatrix} R^{11} \end{smallmatrix}$  で示される基、アミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基、又は5乃至6員含窒素芳香族複素環基である請求項3記載の化合物。

9.  $R^3$  が式  $-\text{CONB} \begin{smallmatrix} R^{11} \end{smallmatrix}$  若しくは  $-\text{NB} \begin{smallmatrix} R^{11} \end{smallmatrix}$  で示される基、ジ低級アルキルアミノ基、又は5乃至6員含窒素芳香族複素環基で、かつ  $R^4$  が2位に結合した置換基を有していてもよいフェニル基である請求項8記載の化合物。

10. 2-フェニル-4' - [ [5 - (3-ピリジルメチル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル] カルボニル] ベンズアニリド又はその製薬学的に許容される塩である請求項9記載の化合物。

11. 4' - [ [5 - [2 - (4-メチル-1-ピペラジニル) エチル] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-1, 5-ベンゾジアゼピン-1-イル] カルボニル] - 2-フェニルベンズアニリド又はその製薬学的に許容される塩である請求項9記載の化合物。

12. 4' - [ [5 - [2 - (4-メチルヘキサヒドロ-1, 4-ジアゼピン-1-イル) エチル] - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾジアゼピン-1-イル] カルボニル] - 2-フェニルベンズアニリド又はその製薬学的に許容される塩である請求項9記

載の化合物。

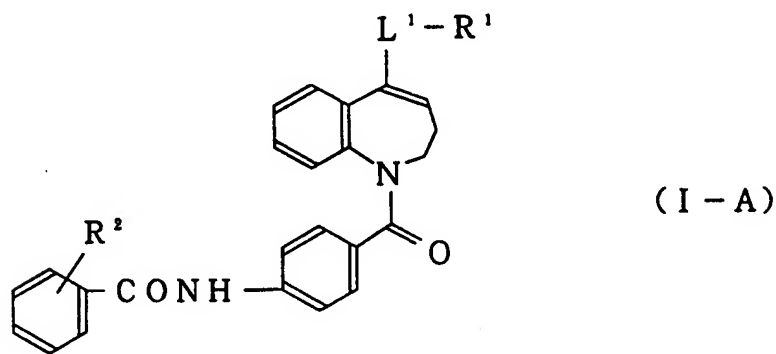
13. 4' - [ [5 - [ (4 - メチルヘキサヒドロ - 1, 4 - ジアゼピン - 1 - イル) カルボニルメチル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1, 5 - ベンゾジアゼピン - 1 - イル) カルボニル] - 2 - フェニルベンズアニリド又はその製薬学的に許容される塩である請求項 9 記載の化合物。

14.  $R^5$  が置換基を有していてもよいモルホリニル基、ピロリル基又はイミダゾリル基である請求項 4 記載の化合物。

15.  $R^5$  が低級アルキル基で置換されたピロリル基又はイミダゾリル基である請求項 14 記載の化合物。

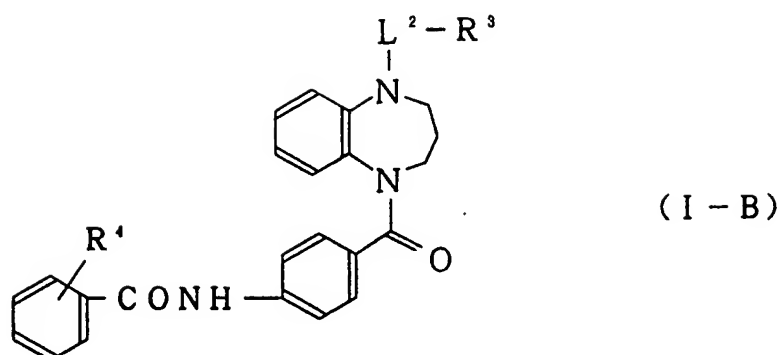
16. 2 - (2 - メチル - 1 H - イミダゾリル) - 4' - [ (2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンゾアゼピン - 1 - イル) カルボニル] ベンズアニリドである請求項 15 記載の化合物。

17. 一般式 (I - A)

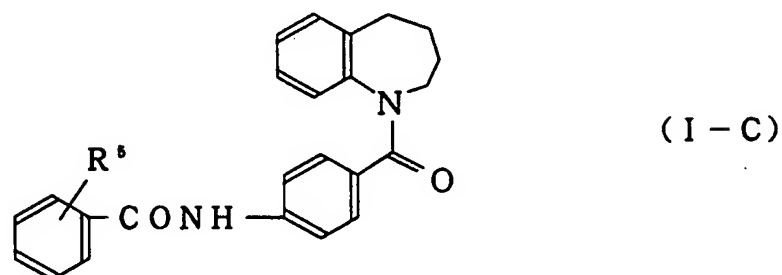


で示されるジヒドロベンゾアゼピン誘導体、一般式 (I - B)

198



で示されるテトラヒドロベンゾジアゼピン誘導体、及び一般式 (I - C)



で示されるテトラヒドロベンゾジアゼピン誘導体からなる群より選択された一の化合物、又はその製薬学的に許容される塩と、製薬学的に許容される担体とからなる医薬組成物。

[式中の記号は以下の意味を表す。]

$R^1$  : カルボキシ基、又は式  $-\text{CON} \begin{matrix} R^6 \\ R^7 \end{matrix}$  若しくは  $-\text{CONA} \begin{matrix} R^8 \end{matrix}$  で示される基。

$R^6$  及び  $R^7$  : 同一又は異って、水素原子、又はピリジル基で置換されていてもよい低級アルキル基。

$-\text{NA}$  : 窒素原子を2個以上含んでもよく、酸素原子を含

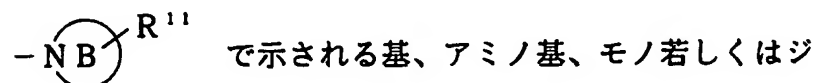
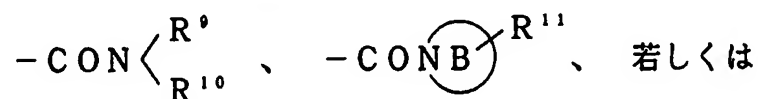
んでいてもよい、3乃至10員含窒素飽和複素環基。

$R^8$  : 水素原子又は低級アルキル基。

$L^1$  : 低級アルキレン基。

$R^2$  : 置換基を有していてもよいフェニル基。

$R^3$  : カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、式



低級アルキルアミノ基、又は5乃至6員含窒素芳香族複素環基。

$R^9$  及び  $R^{10}$  : 同一又は異って、水素原子、又は置換基としてアミノ基、モノ若しくはジ低級アルキルアミノ基若しくはピリジル基を有していてもよい低級アルキル基。

$-\text{NB}$  : 窒素原子を2個以上含んでいてもよく、酸素原子を含んでいてもよい3乃至10員含窒素飽和複素環基。

$R^{11}$  : 水素原子、低級アルキル基、式  $-\text{N} \begin{matrix} R^9 \\ \diagup \\ R^{10} \end{matrix}$  ( $R^9$  及び  $R^{10}$

は前記の意味を有する。) 若しくは  $-\text{NB}$  で示される基、

又はピリジル基。

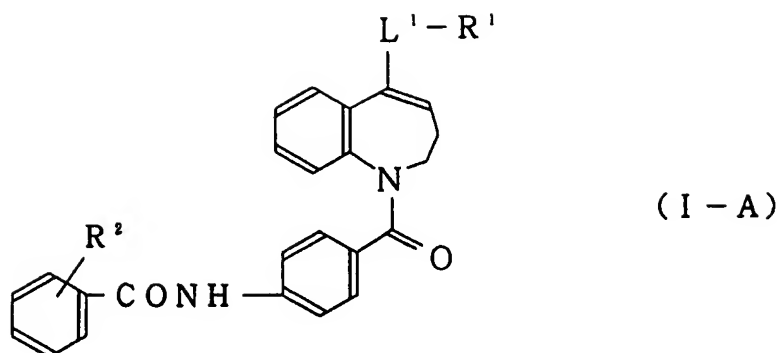
$L^2$  : 低級アルキレン基。

$R^4$  : 置換基を有していてもよいフェニル基。

$R^5$  : 置換基を有していてもよい5乃至6員含窒素複素環基。]

18. 一般式 (I-A)

200



[式中の記号は以下の意味を表す。

$R^1$  : カルボキシ基、又は式  $-\text{CON} \begin{matrix} R^6 \\ R^7 \end{matrix}$  若しくは  $-\text{CONA} \begin{matrix} R^6 \end{matrix}$  で示される基。

$R^6$  及び  $R^7$  : 同一又は異って、水素原子、又はピリジル基で置換されていてもよい低級アルキル基。

$-\text{NA}$  : 窒素原子を2個以上含んでもよく、酸素原子を含んでもよい、3乃至10員含窒素飽和複素環基。

$R^8$  : 水素原子又は低級アルキル基。

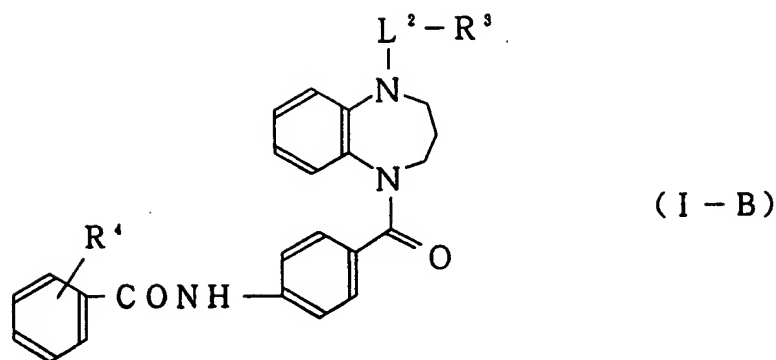
$L^1$  : 低級アルキレン基。

$R^2$  : 置換基を有していてもよいフェニル基。]

で示されるジヒドロベンズアゼピン誘導体又はその製薬学的に許容される塩と、製薬学的に許容される担体とからなる請求項17記載の医薬組成物。

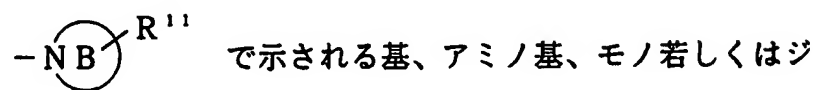
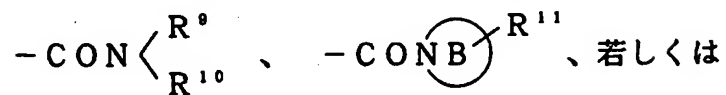
19. 一般式 (I - B)

201



[式中の記号は以下の意味を表す。]

$R^3$  : カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、式



低級アルキルアミノ基、又は5乃至6員含窒素芳香族複素環基。

$R^9$  及び  $R^{10}$  : 同一又は異って、水素原子、又は置換基としてジ低級アルキルアミノ基若しくはピリジル基を有していてもよい低級アルキル基。

$-\text{NB} \begin{pmatrix} \end{pmatrix}$  : 窒素原子を2個以上含んでいてもよく、酸素原子を含んでいてもよい3乃至10員含窒素飽和複素環基。

$R^{11}$  : 水素原子、低級アルキル基、式  $-\text{N} \begin{pmatrix} R^9 \\ R^{10} \end{pmatrix}$  ( $R^9$  及び  $R^{10}$

は前記の意味を有する。) 若しくは  $-\text{NB} \begin{pmatrix} \end{pmatrix}$  で示される基、又はピリジル基。

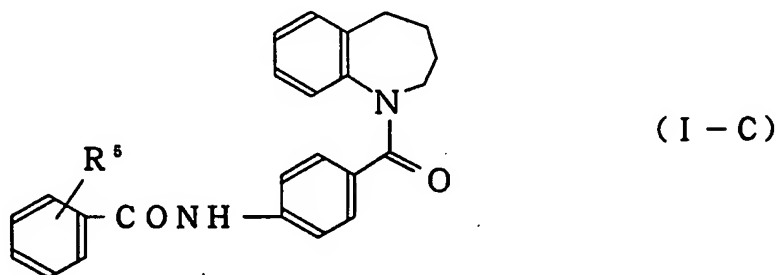
202

$L^2$  : 低級アルキレン基。

$R^4$  : 置換基を有していてもよいフェニル基。]

で示されるテトラヒドロベンゾジアゼピン誘導体又はその製薬学的に許容される塩と、製薬学的に許容される担体とからなる請求項17記載の医薬組成物。

20. 一般式 (I - C)



(式中  $R^5$  は置換されていてもよい5乃至6員含窒素複素環基を意味する。)

で示されるテトラヒドロベンゾジアゼピン誘導体又はその製薬学的に許容される塩と、製薬学的に許容される担体とからなる請求項17記載の医薬組成物。

21. アルギニンバソプレシン拮抗薬である請求項17乃至20のいずれかに記載の医薬組成物。



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/00391

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl<sup>5</sup> C07D223/16, C07D243/12, C07D401/00, C07D403/00,  
C07D413/00, C07D417/00, A61K31/55  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl<sup>5</sup> C07D223/16, C07D243/12, C07D401/00, C07D403/00,  
C07D413/00, C07D417/00, A61K31/55

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 4-154765 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), May 27, 1992 (27. 05. 92) & WO, A, 91-5549	1-21
A	JP, A, 4-321669 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), November 11, 1992 (11. 11. 92) & US, A, 5258510	1-21
P, A	JP, A, 5-132466 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), May 28, 1993 (28. 05. 93) & EP, A, 514667 & US, A, 5244898	1, 2, 4-7, 14-18, 20, 21
P, A	JP, A, 5-320135 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), December 3, 1993 (03. 12. 93), (Family: none)	1, 2, 4-7, 14-18, 20, 21
P, A	JP, A, 6-16643 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), January 25, 1994 (25. 01. 94), (Family: none)	1, 2, 4-7, 14-18, 20, 21

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

March 28, 1994 (28. 03. 94)

Date of mailing of the international search report

April 19, 1994 (19. 04. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP94/00391

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
T, A	JP, A, 6-80641 (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), March 22, 1994 (22. 03. 94) (Family: none)	1, 2, 4-7, 14-18, 20, 21

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> C07D223/16, C07D243/12, C07D401/00,  
C07D403/00, C07D413/00, C07D417/00, A61K31/55

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> C07D223/16, C07D243/12, C07D401/00,  
C07D403/00, C07D413/00, C07D417/00, A61K31/55

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 4-154765 (大塚製薬株式会社), 27. 5月. 1992 (27. 05. 92) & WO, A, 91-5549	1-21
A	JP, A, 4-321669 (大塚製薬株式会社), 11. 11月. 1992 (11. 11. 92) & US, A, 5258510	1-21

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

\* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28. 03. 94

国際調査報告の発送日

19.04.94

名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

塚 中 直 子

4 C

7 4 3 1

電話番号 03-3581-1101 内線 3450

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P. A	JP. A. 5-132466 (大塚製薬株式会社), 28. 5月. 1993 (28. 05. 93) & EP. A. 514667 & US. A. 5244898	1, 2, 4-7, 14-18, 20, 21
P. A	JP. A. 5-320135 (山之内製薬株式会社), 3. 12月. 1993 (03. 12. 93) (ファミリーなし)	1, 2, 4-7, 14-18, 20, 21
P. A	JP. A. 6-16643 (山之内製薬株式会社), 25. 1月. 1994 (25. 01. 94) (ファミリーなし)	1, 2, 4-7, 14-18, 20, 21
T. A	JP. A. 6-80641 (大塚製薬株式会社), 22. 3月. 1994 (22. 03. 94) (ファミリーなし)	1, 2, 4-7, 14-18, 20, 21